

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**Síntesis y estudio de la relación estructura-actividad de una  
serie de naftalimidas sustituidas con acción citostática**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Antonio Martínez Sanz**

DIRECTOR:

**Miguel Fernández Braña**

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

MARK

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**

**DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA**

BIBLIOTECA UCM



5302072928

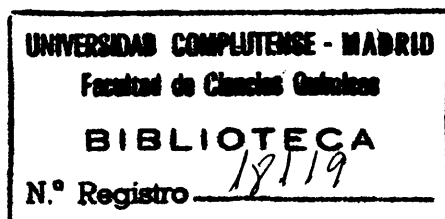
X-53-053633-1

**SINTESIS Y ESTUDIO DE LA RELACION  
ESTRUCTURA - ACTIVIDAD DE UNA SERIE  
DE NAFTALIMIDAS SUSTITUIDAS CON  
ACCION CITOSTATICA**

**MEMORIA**

**QUE PARA OPTAR AL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS  
PRESENTA**

**ANTONIO MARTINEZ SANZ**



**Madrid, 1978**

# I N D I C E

	pág.
I. INTRODUCCION.....	1
II. ACTIVIDAD BIOLOGICA DE LAS NAFTALIMIDAS.....	6
II.1. Antecedentes bibliográficos.....	7
II.2. Expresión de la actividad biológica relativa.....	9
III. PARTE TEORICA.....	15
III.1. Antecedentes bibliográficos de las correlaciones es- tructura-actividad.....	16
III.1.1. Modelo de Hansch-Fujita.....	17
III.1.1.1. Parámetros físico-químicos.....	26
III.1.1.1.1. Parámetros lipófilos.....	26
III.1.1.1.2. Parámetros electrónicos.....	29
III.1.1.1.3. Parámetros estéricos.....	31
III.1.1.2. Limitaciones del modelo.....	35
III.1.2. Modelo de Free-Wilson.....	35
III.1.2.1. Fragmentos estructurales.....	36
III.1.2.2. Limitaciones del modelo.....	39
III.1.3. Modelo de Boček-Kopécký.....	39
III.1.4. Relación entre los modelos matemáticos y el mode-	

lo de relación lineal de energía libre.....	40
III.2. Tratamiento de datos.....	43
III.2.1. Modelo de Free-Wilson.....	43
III.2.1.1. Fragmentos estructurales.....	43
III.2.1.2. Sistemas de ecuaciones de actividad.....	45
III.2.2. Modelo de Hansch-Fujita.....	56
III.2.2.1. Elección y cálculo de parámetros.....	56
III.2.2.1.1. Cálculo de las constantes de lipofilia...	58
III.2.2.1.1.1. Cálculo del logaritmo de los coefi-	
cientes de reparto.....	67
III.2.2.1.1.2. Cálculo de las constantes de lipofi-	
lia de Hansch.....	70
III.2.2.1.2. Cálculo de las constantes polares.....	76
III.2.2.1.2.1. Constantes electrónicas de Hammett...	76
III.2.2.1.2.2. Constantes de Swain-Lupton.....	78
III.2.2.1.2.3. Constantes polares de Taft.....	79
III.2.2.1.3. Cálculo de las constantes estéricas.....	84
III.2.2.1.3.1. Volumen de Van der Waals.....	84
III.2.2.1.3.2. Refracción molecular.....	88
III.2.2.2. Ecuaciones de correlación.....	90
III.2.2.2.1. Parametrización de la actividad debida a	
la cadena lateral R.....	90
III.2.2.2.2. Parametrización de la actividad debida al	
sustituyente X.....	99
III.2.2.2.3. Parametrización de la molécula completa..	107

IV.- DISCUSION DE RESULTADOS.....	112
IV.1.- Estudio de la relación estructura-actividad.....	113
IV.2.- Algunas consideraciones acerca de la naturaleza del receptor.....	121
V. PARTE EXPERIMENTAL.....	122
V.1. Síntesis de anhídridos 1,8-naftálicos 3-sustituidos...	123
V.1.1. Síntesis del anhídrido 3-amino-1,8-naftálico.....	123
V.1.2. Síntesis del anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico.....	125
V.1.3. Síntesis del anhídrido 3-hidroxí-1,8-naftálico....	127
V.1.4. Síntesis del anhídrido 3-(N-carbetoxi)amino-1,8- naftálico.....	129
V.1.5. Síntesis del anhídrido 3-acetilamino-1,8-naftálico	130
V.1.6. Síntesis del anhídrido 3-tercbutil-1,8-naftálico..	132
V.1.7. Síntesis del anhídrido 3-metoxi-1,8-naftálico.....	137
V.2. Síntesis de naftalimidás.....	140
V.2.1. Síntesis de 2-(3-dimetilamino)propil 5-nitro benzo [de]isoquinoleína-1,3-diona.....	141
V.2.2. Síntesis de 2-(3-dietilamino)propil 5-nitro benzo [de]isoquinoleína-1,3-diona.....	143
V.2.3. Síntesis de 2-[2-(N-morfolín)etil] 5-nitro benzo [de]isoquinoleína-1,3-diona.....	144
V.2.4. Síntesis de 2-[3-(N-etil-piperidín)] 5-nitro benzo	

	pág.
[de]isoquinolefín-1,3-diona.....	146
V.2.5. Síntesis de 2-[3-(4-metil-1-piperazín)] propil 5-ni- tro benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	148
V.2.6. Síntesis de 2-dimetilamino 5-nitro benzo [de]isoqui- nolefín-1,3-diona.....	150
V.2.7. Síntesis de 2-(3-dietilamino)propil 5-amino benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	152
V.2.8. Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-amino benzo [de] isoquinolefín-1,3-diona.....	154
V.2.9. Síntesis de 2-[2-(N-morfolín)etil] 5-amino benzo [de] isoquinolefín-1,3-diona.....	156
V.2.10. Síntesis de 2-(2-dietilamino)etil 5-amino benzo [de] isoquinolefín-1,3-diona.....	158
V.2.11. Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-amino benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	160
V.2.12. Síntesis de 2-[3-(4-metil-1-piperazín)propil] 5-a- mino benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	162
V.2.13. Síntesis de 2-[2-(1-piperidín)etil] 5-amino benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	163
V.2.14. Síntesis de 2-dimetilamino 5-amino benzo [de] isoqui- nolefín-1,3-diona.....	165
V.2.15. Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-cloro benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	167
V.2.16. Síntesis de 2-[2-(N-morfolín)etil] 5-cloro benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	169

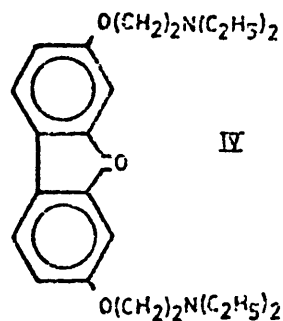
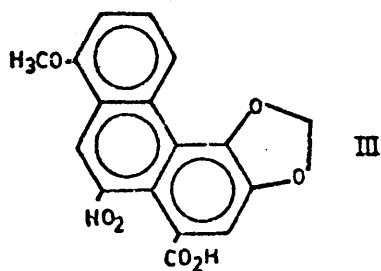
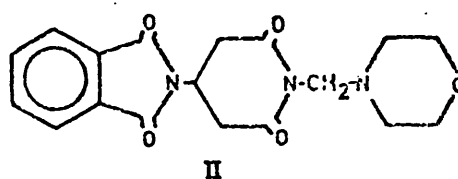
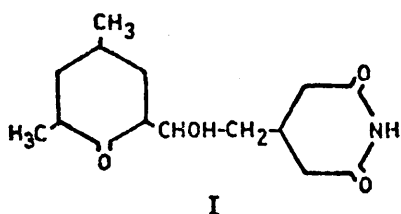
V.2.17. Síntesis de 2-[2-(1-piperidín)etil] 5-cloro benzo. [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	170
V.2.18. Síntesis de 2-(3-dimetilamino)propil 5-cloro benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	172
V.2.19. Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-cloro benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	173
V.2.20. Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-hidroxi benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	175
V.2.21. Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-hidroxi ben <u>zo</u> zo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	176
V.2.22. Síntesis de 2-[2-(N-morfolín)etil] 5-hidroxi benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	178
V.2.23. Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-metoxi benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	180
V.2.24. Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-metoxi ben- zo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	182
V.2.25. Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-(N-carbeto- xi)amino benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	183
V.2.26. Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-(N-carbeto- xi)amino benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	185
V.2.27. Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-acetilamino benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	187
V.2.28. Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín) etil] 5-acetilami- no benzo [de]isoquinolefín-1,3-diona.....	189
V.2.29. Síntesis de 2-isopentil 5-nitro benzo [de] isoquino- leín-1,3-diona.....	190

V.2.30. Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)metil] 5-nitro benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	192
V.2.31. Síntesis de 2-(dimetilamino)etil 5-terc-butil benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	195
V.2.32. Síntesis de 2-(1-pirrolidín) 5-nitro benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	196
V.2.33. Síntesis de 2-(2-metilamino)etil 5-nitro benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	200
V.2.34. Síntesis de 2-(2-amino)etil 5-nitro benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	201
V.2.35. Síntesis de 2-(2-acetilamino)etil 5-nitro benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	203
V.2.36. Síntesis de 2-(2-dietilamino)etil 5-(N-carbetoxi)amino benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	205
V.2.37. Síntesis de 2-(3-dietilamino)propil 5-(N-carbetoxi)amino benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	207
V.2.38. Síntesis de 2-(2-dietilamino)etil 5-acetilamino benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	208
V.2.39. Síntesis de 2-(3-dietilamino)propil 5-acetilamino benzo [de] isoquinoleína-1,3-diona.....	210
VI. CONCLUSIONES.....	212
VII. BIBLIOGRAFIA.....	216



## **I.- INTRODUCCION**

Desde hace algunos años, el Departamento de Investigación de Laboratorios Made S.A. se ha venido ocupando en la búsqueda de nuevos fármacos con acción anticancerosa. Dentro de esta línea de investigación, y basándose en el método de las manipulaciones moleculares, se consideraron los agentes carcinostáticos que se relacionan a continuación: la cicloheximida (I), el CG-603<sup>(\*)</sup> (II), el ácido aristolóchico (III) y la tirolona (IV).



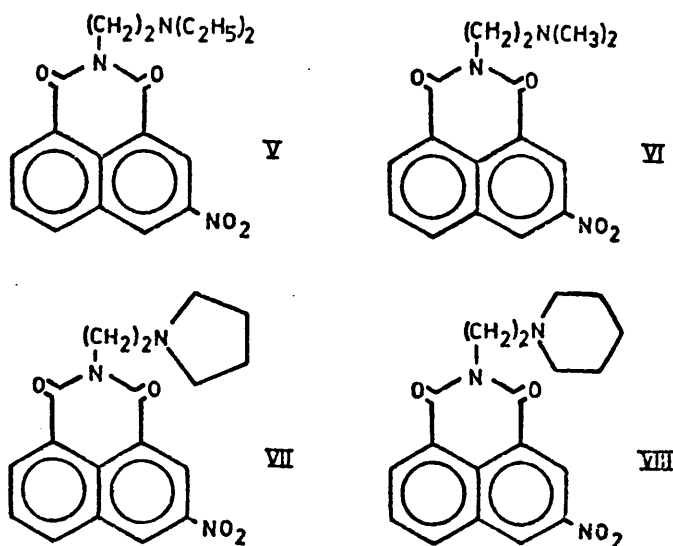
Comparadas estas estructuras, interesó sintetizar un compuesto que tuviese un esqueleto naftalénico  $\beta$ -nitro-sustitui-

---

(\*) Siglas correspondientes a la Chimie Grünental

do, una imida cíclica de seis eslabones y una cadena lateral básica, del tipo dialquilamino-alquilo, muy utilizada como farmacóforo.

La solución más sencilla pareció la obtención de derivados de la 3-nitro-1,8-naftalimida sustituida en el nitrógeno imídico<sup>(\*)</sup>, sintetizando los compuestos V, VI, VII y VIII, descritos en una patente por M. F. Braña y cols.<sup>(1)</sup>.

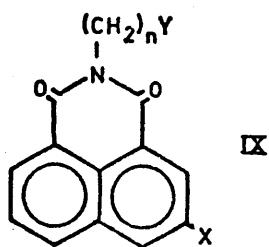


La extraordinaria acción inhibidora de la replicación celular que presentaron los compuestos VI y VII, superior aún a la de la 6-mercapto-purina, indujo a extender la síntesis y el estudio citostático a otras naftalimidias (IX), efectuando sustituciones en meta y en la cadena lateral.

---

(\*) En lo sucesivo, estos compuestos se nombrarán, según la I.U. P.A.C., como derivados de la 2,3-dihidro 1H-benzo[de]isocuino-  
leín-1,3-diona o simplemente de la benzo[de]isocuino-  
leín-1,3-diona.


Por otra parte, y con intención de profundizar en los factores condicionantes de la actividad farmacológica de este tipo de compuestos, así como lograr una aproximación al mecanismo de acción biológica de los mismos, se aplicó la técnica Q.S.A.R. (Quantitative Structure-Activity Relationship), cuya metodología ha progresado enormemente en el último decenio. Esta técnica, además de ser un complemento de los estudios bioquímicos de la interacción fármaco-receptor y de facilitar el conocimiento de la topología de éste, permite predecir la actividad farmacológica de compuestos no sintetizados de la misma serie.



De acuerdo con este planteamiento, se planificó el trabajo en dos etapas; la primera de ellas se dedicó a la síntesis de benzo[de]isoquinoleín-1,3-dionas sustituidas en las posiciones 2 y 5 (IX), procurando que los grupos a introducir abarcasen toda suerte de efectos en las moléculas, en consonancia con la sistemática de la manipulación estructural.

Se sintetizaron diversas naftalimidias con los siguientes sustituyentes:

X= -H, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -Cl, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -tC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -NHCO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y NHCOCH<sub>3</sub>.

$Y = -N(CH_3)_2, -N(C_2H_5)_2, -N(CH_2)_4, -N(CH_2)_5, -N(CH_2-CH_2)_2N-CH_3,$   
 $-N(CH_2-CH_2)_2O, -CH(CH_3)_2$  y -Et (en este último caso  $n=0$ ) y  $n=0,1,2,3$ .

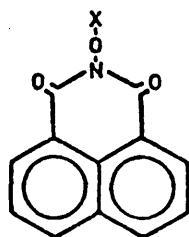
La segunda etapa consistió en la aplicación de la técnica Q.S.A.R., para lo que se evaluaron los posibles efectos existentes en estas series de compuestos con el fin de parametrizarlos mediante constantes físico-químicas teóricas o experimentales, tabuladas en la bibliografía. La construcción de la ecuación matemática, expresión de la actividad biológica, se realizó atendiendo bien a estas contribuciones físicas o bien a contribuciones estructurales; se estableció un sistema de ecuaciones -una por compuesto sintetizado-, que se resolvió por regresión lineal múltiple.

Obtenido el "modelo matemático" de la actividad farmacológica, de significación y fiabilidad aceptables, el siguiente paso consistió en sintetizar algunas naftalimidias y determinar su actividad biológica, conocida teóricamente con anterioridad, comprobando las posibilidades predictivas del modelo.

## **II.- ACTIVIDAD BIOLOGICA DE LAS NAFTALIMIDAS**

## II.1.- Antecedentes bibliográficos

El uso de naftalimidas como agentes biológicos es reciente; se extiende fundamentalmente al campo de los insecticidas<sup>(2-4)</sup> y de los antiparasitarios<sup>(5-8)</sup> con derivados de benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona (X), donde el sustituyente X contiene fósforo. Algunos de estos compuestos, como el fosfato de (X), potencian la biosíntesis de la acetilcolina en el caballo<sup>(9)</sup>.

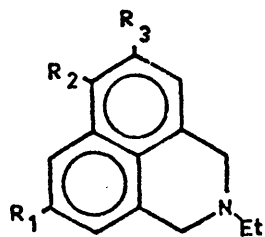


X

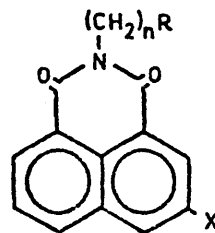
Es interesante la propiedad fungicida, y en algunos casos bactericida, que presentan determinadas naftalimidas que contienen átomos de halógeno en el sustituyente del nitrógeno imídico<sup>(10,11)</sup>. Pagani y cols.<sup>(12)</sup> han señalado cómo algunas 2-aril benzo[de]isoquinoleín-1,3-dionas sustituidas en la posición 5 pueden actuar modificando el geotropismo radical de determinadas plantas. Recientemente<sup>(13)</sup> se ha puesto de manifiesto la actividad herbicida del anhídrido 1,8-naftálico, compuesto base para la síntesis de estos productos.

Más restringido es el uso de este tipo de compuestos como agentes farmacológicos a escala humana. Curvender y cols.<sup>(14)</sup>

describen las propiedades antihipertensivas de algunas benzo [de] isoquinoleíncarboxamidinas (XI), productos de reducción de las correspondientes 1,8-naftalimidias:



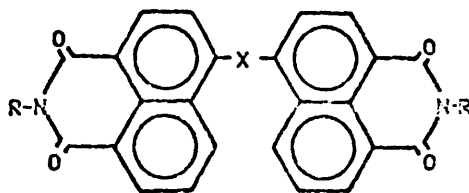
XI



XII

En el verano de 1976 se publicó una patente<sup>(15)</sup> en la que se describen compuestos (XII) análogos a los expuestos en este trabajo, que poseen actividad antidepresiva, antiansiedad y antiinflamatoria, en los que R= 4-fenilpiperidina, 3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridina, 4-bencilpiperidina y 4-(3-fenilpropil)piperidina.

Por otra parte, también se ha encontrado<sup>(11)</sup> cierta actividad tuberculostática en algunas naftalimidias dimeras del tipo (XIII), en donde X= CO, CH<sub>2</sub>, p-COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO y R= -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.



XIII



## II.-2.- Expresión de la actividad biológica relativa

La determinación de la actividad biológica puede realizarse bien fijando la dosis suministrada de fármaco (equidosis) y midiendo la variación cuantitativa de la respuesta farmacológica, o bien fijando la respuesta (equirespuesta) y valorando la cantidad de compuesto que provoca esa respuesta estandar.

En este trabajo se han elegido, como medidas de la equirespuesta, dos parámetros farmacológicos: la  $DI_{50}$  y la  $DL_{50}$ .

La  $DI_{50}$  -dosis inhibitoria cincuenta- es la concentración de fármaco (en  $\mu\text{g/ml}$ ) que se requiere para provocar la misma respuesta biológica que 1  $\mu\text{g/ml}$  de 6-mercapto-purina, que a esta concentración inhibe el 50% del crecimiento celular en un cultivo de células HeLa<sup>(16)</sup> (los valores de este parámetro, para la serie de naftalimidas estudiada, se señalan en la tabla II.1).

La  $DL_{50}$  -dosis letal cincuenta- es la concentración de fármaco (en  $\text{mg/Kp}$ ) que produce la muerte del 50% de individuos de una población de ratones determinada (los datos de este parámetro se señalan en la tabla II.2).

Se utilizan normalmente los cologarismos de la respuesta farmacológica ( $pDI_{50}$  y  $pDL_{50}$  en nuestro caso). La principal razón para ello es que estos dan una extensión casi ilimitada de valores, facilitando el análisis estadístico, y permiten la comparación exacta de potencias relativas, lo que los hace especialmente útiles en ecuaciones de correlación (véanse las tablas II.1 y II.2).

Tabla II.1. Actividad biológica de naftalimidias (IX)

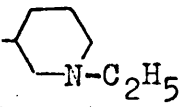
Producto	X	Y	n	DI <sub>50</sub>		pDI <sub>50</sub> <sup>a</sup>
				μg/ml	mmol/ml.10 <sup>-5</sup>	
1	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	1	0,31	5,51
2	NO <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3	5	0,41	4,85
3	NH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3	25	7,68	4,11
4	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	2,5	0,88	5,05
5	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	2	20	5,63	4,25
6	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	2	10	3,05	4,52
7	NO <sub>2</sub>		0	6	1,70	4,77
8	NH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	3	0,96	5,02
9	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	1,5	0,48	5,31
10	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>3</sub>	3	2	0,52	5,28
11	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>3</sub>	3	10	2,84	4,55
12	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	2	8	2,47	4,61
13	Cl	N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	2	100	29,00	3,54
14	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	2	0,65	5,20
15	Cl	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	1,5	0,45	5,34
16	Cl	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	2	3,5	1,02	4,99
17	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	0,8	0,26	5,58
18	OH	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	3	1,05	4,98

Tabla II.1 (cont.). Actividad biológica de naftalimidas (IX)

Producto	X	Y	n	DI <sub>50</sub>		pDI <sub>50</sub> <sup>a</sup>
				μg/ml	mmol/ml.10 <sup>-5</sup>	
19	OH	N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	2	100	30,64	3,51
20	OH	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	3,5	1,12	4,95
21	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	>100	>35,12	<3,45
22	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	100	39,21	3,41
23	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	1,5	0,50	5,30
24	NHCO <sub>2</sub> Et	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	10	4,24	4,37
25	NHCO <sub>2</sub> Et	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	10	2,71	4,57
26	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	0,75	0,23	5,64
27	NHCOCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	4	1,23	4,91
28	NHCOCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	5	1,42	4,85
29	NO <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	>100	>32,05	<3,49
30 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	SH	2	>100	>33,11	<3,48
31 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	0,15	0,05	6,32
32 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	0,7	0,21	5,69
33 <sup>b</sup>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	3,5	1,19	4,99
34 <sup>b</sup>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	1	0,37	5,50
35 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	3	0,88	5,05
36 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	2	2	0,56	5,25

Tabla II.1 (cont.). Actividad biológica de naftalimidas (IX)

Producto	X	Y	n	DI <sub>50</sub>		pDI <sub>50</sub> <sup>a</sup>
				$\mu\text{g/ml}$	$\text{mmol/ml} \cdot 10^{-5}$	
37	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	1	35	9,69	4,01
38	t-Bu	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	14	4,32	4,36
39	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	0	>100	>32,15	<3,49
40 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	OH	2	100	34,93	3,46
41 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	2	100	33,30	3,48
42	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	2	0,7	0,24	5,61
43	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	2	0,4	0,13	5,87
44	NO <sub>2</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	2	>100	>30,58	<3,51
45	NHCO <sub>2</sub> Et	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	10	2,61	4,58
46	NHCO <sub>2</sub> Et	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3	8	2,01	4,70
47 <sup>b</sup>	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	5	1,68	4,77
48 <sup>b</sup>	OH	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	5	1,60	4,80
49	NHCOCH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	6	1,80	4,74
50	NHCOCH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3	6	1,63	4,79

(a) Para el cálculo del cologaritmo de la actividad farmacológica se ha tomado la concentración molar (mmol/ml) del producto en la exobiofase.

(b) Datos suministrados por M. F. Braña y cols..

Tabla II.2. Toxicidades de algunas naftalimidas (IX)

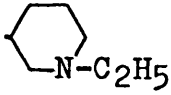
Producto	X	Y	n	DL <sub>50</sub>		pDL <sub>50</sub> <sup>a</sup>
				mg/Kp	mol/Kp. 10 <sup>-5</sup>	
1	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	1,15	0,35	5,45
2	NO <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3	76,5	21,52	3,67
3	NH <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3	13,09	4,02	4,39
4	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	65,0	22,94	3,64
6	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	2	4,40	1,34	4,87
7	NO <sub>2</sub>		0	7,50	2,12	4,67
9	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	48,39	15,64	3,80
10	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub>	3	15,00	3,92	4,41
11	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub>	3	410,8	116,56	2,93
12	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	2	174,7	54,02	3,27
23	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	6,5	2,18	4,66
24	NHCO <sub>2</sub> Et	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	97,0	41,14	3,38
25	NHCO <sub>2</sub> Et	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	60,2	16,29	3,79
27	NHCOCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	4,8	1,00	5,83
28	NHCOCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	287	81,67	3,09
31 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	10,0	3,19	4,50
32 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2	12,6	3,71	4,43
35 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	13,0	3,81	4,42

Tabla II.2 (cont.). Toxicidades de algunas naftalimidas (IX)

Producto	X	Y	n	DL <sub>50</sub>		pDL <sub>50</sub> <sup>a</sup>
				mg/Kp	mol/Kp.10 <sup>-5</sup>	
36 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	2	40,0	11,16	3,95

(a) Para el cálculo del cologaritmo de la toxicidad farmacológica se han tomado las DL<sub>50</sub> en mol/Kp.

(b) Datos suministrados por M. F. Braña y cols..

### **III.- PARTE TEORICA**

### III.1.- Antecedentes bibliográficos de las correlaciones estructura-actividad

La respuesta biológica a la acción de un determinado compuesto químico depende de la estructura del mismo; esta dependencia, conocida desde antiguo<sup>(17)</sup>, es una de las bases sobre las que se construye la Química Médica.

La interacción entre un determinado compuesto químico -fármaco- y el receptor está concebida como la formación de un complejo transitorio entre las pequeñas moléculas del fármaco y la gran molécula del receptor. En el curso de la interacción, el receptor se modifica lo suficiente, química o físicamente, para desencadenar un proceso que conduzca a una respuesta biológica determinada; la formación de este complejo y, en consecuencia, la actividad del fármaco estarán condicionados por las propiedades físico químicas de los dos reactantes.

El conocimiento del fenómeno global de interacción, y sus consecuencias, puede efectuarse por dos caminos diferentes: el estudio de los receptores celulares y el estudio de las propiedades físico-químicas del fármaco. El establecimiento de correlaciones entre éstas y la actividad biológica permite además obtener indicaciones útiles sobre las propiedades físico-químicas complementarias del receptor y sobre el mecanismo de interacción.

La relación estructura-actividad hace que la evaluación y predicción de la respuesta dependa de las posibilidades de para-



metrización de la estructura. Hasta hoy, la parametrización del esqueleto químico se ha efectuado bien teniendo en cuenta las propiedades físico-químicas de los sustituyentes de la molécula, que modifican la actividad de la molécula prototipo no sustituida (modelo de Hansch-Fujita), bien considerando que la respuesta biológica global es la suma de actividades parciales, correspondientes a cada uno de los fragmentos de la molécula considerada (modelo de Free-Wilson). Ambos modelos constituyen actualmente la mayor parte del cuerpo de doctrina Q.S.A.R. (Quantitative Structure-Activity Relationships).

### III.1.1.- Modelo de Hansch-Fujita

En 1899 Meyer y Overton<sup>(18)</sup> llamaron la atención sobre la dependencia de la actividad biológica con determinadas propiedes físicas del fármaco; en concreto, el efecto narcótico de una variedad de compuestos está relacionado con el coeficiente de reparto entre una fase lipóica, por ejemplo cloroformo, y agua. El descubrimiento de esta dependencia, sin duda, marca un hito en el desarrollo de las relaciones entre la estructura química y la actividad biológica y en la elaboración de una metodología para abordarlas.

La construcción de esta última habría de realizarse considerando el fenómeno de interacción fármaco-receptor y en los procedimientos útiles para estudiarlo: la farmacodinamia y la termodi

námica.

Se representa el fármaco por F, el receptor por R, el complejo fármaco-receptor por FR y por F' y R' al fármaco y al receptor respectivamente después de la disociación, suponiendo que haya transformación del uno y del otro. Para simplificar, se supone que la respuesta biológica está determinada por un solo proceso limitante de la velocidad.

La justificación de la expresión de Hansch puede abordarse en los dos sentidos señalados anteriormente:

a) La teoría cinética del "ritmo de reacción", de Paton<sup>(19)</sup>, admite que la eficacia farmacológica es proporcional a la velocidad de formación o de disociación del complejo fármaco-receptor FR.



Esta teoría considera la variación de energía libre estandar entre el estado inicial,  $G_i^0$ , y el estado activado,  $G^{0\neq}$ ; la variación de energía libre estandar, como consecuencia de la interacción,  $\Delta G^{0\neq} = G^{0\neq} - G_i^0$ , caracteriza la probabilidad de la reacción o la velocidad de la misma.

La ecuación de velocidad correspondiente a la formación del complejo fármaco-receptor es la siguiente:

$$\frac{d[FR]}{dt} = k'_{fr} \cdot [F] \quad (1)$$

una vez englobada la concentración del receptor en la constante.

Según la teoría de Paton, la ecuación (1) se transforma en la (2):

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = k_{fr}''' \cdot [F] \quad (2)$$

A la respuesta biológica contribuye la velocidad de absorción del fármaco, el transporte al receptor, las reacciones metabólicas, la velocidad de excrección y la actividad intrínseca sobre el receptor desconocido.

Desde que se aplica el fármaco hasta que llega al centro activo tiene que atravesar una serie de barreras lipofílicas. Collander<sup>(20)</sup> demostró que la velocidad de transporte de una serie de compuestos orgánicos a través de células de *Nitella* es proporcional al logaritmo de su coeficiente de reparto entre un disolvente orgánico y el agua. Estos trabajos sobre transporte y lipofilia fueron incrementados por Brodie<sup>(21)</sup> y Millborrow y Williams<sup>(22)</sup>.

La velocidad de formación del complejo FR depende de la facilidad de atravesar la pared celular.

Hansch supuso que para una serie de compuestos homólogos en una reacción particular puede haber una "llave de la reacción" que controle el proceso, por lo que introdujo un factor de probabilidad en la ecuación cinética:

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = A \cdot k_{fr}''' \cdot [F] \quad (3)$$

donde  $A$  representa la probabilidad de que una molécula alcance el receptor en un tiempo determinado, distribuyéndose "al azar" por el sistema biológico (fig. III.1).

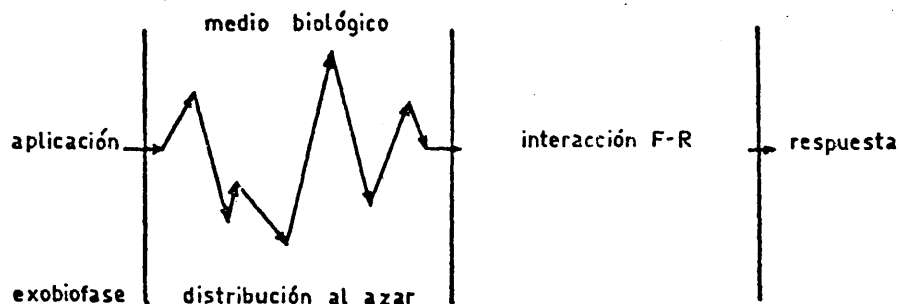


Figura III.1. Recorrido del fármaco en el sistema biológico.

Este factor de probabilidad depende del logaritmo del coeficiente de reparto entre un disolvente orgánico y el agua.

Los cambios en el logaritmo del coeficiente de reparto,  $P$ , y por consiguiente en  $A$ , consecuencia de la introducción o variación de grupos en la molécula prototipo, pueden expresarse como una constante del sustituyente, que Hansch y colaboradores denominan  $\pi$ , análogamente a las constantes  $\sigma$  de Hammett<sup>(23-25)</sup>:

$$\pi = \lg \frac{P_X}{P_H} \quad (4)$$

donde  $P_X$  es el coeficiente de reparto del compuesto X-sustituído y  $P_H$  es el del correspondiente compuesto sin sustituir, entre un disolvente orgánico y el agua. Estos parámetros  $\pi$  han sido deter-

minados experimentalmente<sup>(26-31)</sup> en un sistema n-octanol/agua como modelo representativo de un lípido biológico y una fase acuosa. Un valor negativo de  $\pi$  indica un cambio de afinidad hacia la fase acuosa, y un valor positivo una tendencia hacia la lipídica. Del mismo modo que  $\sigma$  es un parámetro relacionado con la energía libre<sup>(24)</sup>,  $\pi$  expresa la variación de la misma al pasar de una fase a otra.

Hansch supone, como hipótesis de trabajo, que A puede relacionarse con el lgP para la molécula completa y con  $\pi$  para las variaciones de sustituyentes en la serie homóloga:

$$A = f(\pi) = a.e^{-\left[\frac{\pi - \pi_0}{b}\right]^2} \quad (5)$$

donde a y b son constantes y  $\pi_0$  el valor de  $\pi$  correspondiente al máximo de distribución, considerando ésta como parabólica. Esta dependencia parabólica ha sido después abundantemente confirmada para determinaciones farmacológicas realizadas en un animal entero<sup>(32-40)</sup>.

Realmente, "in vivo" está justificado que para una solu bilidad alta de los fármacos en agua (lgP pequeño o negativo), la probabilidad de alcanzar algún receptor distante pueda ser pequeña, a causa de una excrección rápida. Cuanto más positivo sea el lgP, el transporte será más favorable y la probabilidad alcanzará un máximo; al aumentar la lipofilia, se favorece la desactivación metabólica sobre la eliminación directa y, en consecuencia, dismi

nuyen las posibilidades de alcanzar el receptor.

Hansch indica que la relación lineal de la actividad farmacológica con el  $\lg P$  puede explicarse cuando se eligen para el estudio compuestos sin un rango limitado del logaritmo del coeficiente de reparto, de acuerdo con los estudios de Collander<sup>(41)</sup>.

La sustitución de A en la ecuación (3) conduce a la expresión:

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = a \cdot e^{-\left[\frac{\pi - \pi_0}{b}\right]^2} \cdot k_{fr}''' \cdot [F] \quad (6)$$

donde  $[F]$  es la concentración del fármaco necesaria para producir una respuesta constante, equirespuesta, ( $DL_{50}$ ,  $DI_{50}$ , etc.) en un tiempo determinado, o bien  $[F]$  es una concentración constante, equidosis, que produce, según los compuestos, distintas respuestas. Es obvio que en el primer caso  $[F]$  será variable y habrá de considerarse el primer miembro de la ecuación como constante; en el segundo caso  $[F]$  será constante y la variación de la respuesta no será nula. Según esto, la ecuación (6), en el caso de equirespuesta, se podrá sustituir por la (7):

$$\text{respuesta} = a \cdot e^{-\left[\frac{\pi - \pi_0}{b}\right]^2} \cdot k_{fr}''' \cdot [F] \quad (7)$$

De la ecuación (7), tomando logaritmos y llamando C a la concentración del fármaco, se deduce:

$$\lg 1/C = k\pi^2 + k\pi_0^2 - k'\pi\pi_0 + k'' + \lg k'''_{fr} \quad (8)$$

Si se considera que la constante de velocidad  $k'''_{fr}$  depen  
de de la densidad electrónica del sustituyente<sup>(23,25,42)</sup>,  $\sigma$ , la e  
cuación anterior toma la forma:

$$\lg 1/C = k_1\pi^2 + k_2\pi + k_3\sigma + k_4 \quad (9)$$

b) Ariens<sup>(43)</sup> en su "teoría ocupacional" postula que la respuesta biológica es función del número de centros ocupados por el fármaco en el receptor, considerando el fenómeno como un equilibrio, al que se pueden aplicar los principios de la termodinámica:



En este caso, el sistema fármaco-receptor estará caracterizado antes de la interacción por una determinada energía libre estándar,  $\Delta G^0 = G_f^0 - G_i^0$ , que determina la facilidad y extensión de la interacción; en definitiva, la cantidad de centros ocupados por el fármaco en el receptor.

Ferguson<sup>(44)</sup> razonó en 1939 que los principios termodinámicos pueden aplicarse a la actividad de los fármacos en un estado de equilibrio simple -principio de Ferguson-.

Si la respuesta o actividad biológica es proporcional a la constante de equilibrio de la interacción, según Ariens, y ésta depende exponencialmente de la variación de energía libre de

interacción, la actividad dependerá en consecuencia también de dicha variación (10):

$$\text{actividad} = a \cdot \exp.(-\Delta G^{\circ}/RT) \quad (10)$$

Tomando logaritmos en la ecuación anterior se obtiene la expresión (11), que evidencia la dependencia lineal del logaritmo de la actividad farmacológica con la variación de la energía libre estandar de la interacción (11):

$$\lg(1/\text{actividad}) = m \cdot \Delta G^{\circ} + n \quad (11)$$

La variación de la energía libre de interacción puede considerarse como la suma de las contribuciones del fármaco y del receptor:

$$\Delta G^{\circ} = \Delta G_{\text{F}}^{\circ} + \Delta G_{\text{R}}^{\circ} \quad (12)$$

Pero la aportación del receptor a la energía libre de interacción,  $\Delta G_{\text{R}}^{\circ}$ , se considera constante, ya que es prácticamente insensible a las variaciones del fármaco; es decir, el mecanismo de interacción no se modifica apreciablemente cuando el fármaco sufre una variación, siempre y cuando se conserve la estructura común de la serie:

$$\Delta G^{\circ} = \Delta G_{\text{F}}^{\circ} + \text{cte.} \quad (13)$$

y por tanto, sustituyendo esta expresión en la (11), se obtiene



la siguiente ecuación:

$$\lg(1/\text{actividad}) = k \cdot \Delta G_F^0 + k' \quad (14)$$

La contribución del fármaco a la variación de la energía libre de interacción puede descomponerse en varios términos, siempre que cada uno de ellos conserve un sentido físico. Hansch propone la siguiente descomposición<sup>(28)</sup>:

$$\Delta G_F^0 = \Delta G_{LIP}^0 + \Delta G_{EL}^0 + \Delta G_{EST}^0 \quad (15)$$

donde  $\Delta G_{LIP}^0$  es la aportación de los factores de enlace lipófilo;  $\Delta G_{EL}^0$ , la de los factores electrónicos (distribución de cargas) e  $\Delta G_{EST}^0$ , la contribución de los factores estéricos. Estas contribuciones son función de las correspondientes constantes de los sustituyentes:  $\Delta G_{LIP}^0 = f(\pi, \Delta R_M, \text{etc.})$ ,  $\Delta G_{EL}^0 = f(\sigma, \sigma^0, \sigma^+, \text{etc.})$  e  $\Delta G_{EST}^0 = f(E_s, MR, V_w, \text{etc.})$ . Según esto, considerando que la respuesta depende de la concentración del fármaco, C, la ecuación (14) puede tomar, por ejemplo, la forma

$$\lg 1/C = k_1 \pi + k_2 \sigma + k_3 MR + k_4 \quad (16)$$

Las ecuaciones (9) y (16) pueden generalizarse<sup>(45)</sup> en la forma

$$\lg 1/C_i = a_1 P_1(i) + a_2 P_2(i) + a_3 P_3(i) + \dots + a_m P_m(i) + C \quad (17)$$

donde  $C_i$  es la concentración del fármaco en la zona de aplicación

del mismo -exobiofase-, que produce una equirespuesta determinada;  $a_1, \dots, a_m$  son los coeficientes que afectan a los parámetros  $P_1, \dots, P_m$  y  $C$  es una constante.

#### III.1.1.1.- Parámetros físico-químicos

El tratamiento de Hansch consiste, pues, en establecer una relación lineal de energía libre<sup>(45-52)</sup> (L.F.E.R.). Cada uno de los términos de energía libre representa una propiedad físico-química, caracterizada por un parámetro. Originariamente estos parámetros se redujeron a tres familias: lipófilos, electrónicos y estéricos; tratamientos más recientes<sup>(53-55)</sup> introducen términos cuánticos, si bien cuando ha fracasado la correlación con parámetros más simples<sup>(52)</sup>.

##### III.1.1.1.1.- Parámetros lipófilos

Estos parámetros representan la afinidad del fármaco por los lípidos o por las zonas hidrófobas de las proteínas. Tienen un doble tipo de función: caracterizan el transporte desde la exobiofase al receptor a través de barreras lipídicas o la probabilidad de permanecer en el mismo durante un tiempo determinado; por otra parte, representan las posibilidades de atracción entre estructuras lipófilas del fármaco y del receptor. Estas dos significacio-

nes no han podido aún ser determinadas por parámetros distintos, linealmente independendientes.

A) El coeficiente de reparto es el parámetro de lipofilia más simple. Representa la variación de energía libre al pasar de una fase (agua o tampón acuoso) a otra (normalmente n-octanol)<sup>(56,57)</sup>. Hansch y cols.<sup>(58)</sup> llegaron a la conclusión de que el sistema n-octanol/agua, comparado con otros, es óptimo para este tipo de medidas.

$$P_i = \frac{C_{i\text{oct}}}{C_{i\text{H}_2\text{O}}} \quad (18)$$

$$\ln P = \frac{-\Delta G_{\text{agua/n-oct}}^0}{RT} \quad (19)$$

$P_i$  es el coeficiente de reparto del fármaco  $F_i$  en las dos fases,  $C_{i\text{oct}}$  es la concentración molar de  $F_i$  en el n-octanol y  $C_{i\text{H}_2\text{O}}$  la correspondiente en agua.  $\Delta G_{\text{agua/n-oct}}^0$  es la variación de la energía libre estandar de un mol de producto al pasar de una solución acuosa al n-octanol.

El parámetro se determina experimentalmente por C.G.L. y por espectroscopía de U.V.<sup>(30,45,61,69)</sup>, para los compuestos volátiles y no volátiles respectivamente.

Nys y Rekker<sup>(70,71)</sup>, recogiendo la abundante bibliografía que ponía de manifiesto la aditividad de los parámetros de lipofilia<sup>(56,59,60)</sup>, señalaron en 1974 la posibilidad de calcular teóricamente el logaritmo del coeficiente de reparto de una sustancia determinada a partir de unas constantes fragmentarias de lipofilia "f", obtenidas por regresión lineal multiparamétrica a

partir de numerosos datos experimentales:

$$\lg P = \sum_i a_i f_i \quad (20)$$

donde  $f_i$  es la constante fragmentaria de lipofilia del fragmento "i" y  $a_i$  es el número de veces que se repite éste en la estructura.

Posteriormente, Hansch<sup>(72)</sup> ha modificado estas constantes fragmentarias, mejorando las correlaciones con datos experimentales, al considerar no sólo la cantidad de veces que se repite un fragmento, sino la calidad del mismo; es decir, el entorno químico en que se halla situado. En el mismo sentido, ha tratado de evitar los errores que se cometían en el cálculo teórico del logaritmo del coeficiente de reparto cuando existían interacciones electrónicas, introduciendo términos correctivos. Janssen y colaboradores<sup>(73)</sup> han comparado recientemente las bases teóricas, para el cálculo de coeficientes de reparto, de las constantes  $f$  y  $\pi$ .

B) La constante  $\pi$  de Hansch es un parámetro de lipofilia del sustituyente; indica la variación de energía libre entre un compuesto sustituido y otro sin sustituir. Su expresión es  $\pi_i = \lg(P_i/P_o)$ , donde  $P_i$  es el coeficiente de reparto del compuesto i-sustituido y  $P_o$  es el correspondiente del fármaco sin sustituir.

Como el  $\lg P$ ,  $\pi$  es un valor aditivo<sup>(70,71)</sup> y puede calcularse teóricamente:

$$\pi = \sum \pi_i \quad (21)$$

C) El parámetro cromatográfico  $R_M$  es una de las constantes de lipofilia usualmente utilizadas. Definido como  $R_M = \lg(1/R_T - 1)$ , su dependencia lipofílica se ha determinado recientemente<sup>(74)</sup> en la forma:

$$\lg P = R_M + \text{cte.} \quad (22)$$

D) El correspondiente parámetro cromatográfico de sustituyente es  $\Delta R_M = R_M^i - R_M^o$ , donde  $R_M^i$  es el parámetro cromatográfico del compuesto i-sustituido y  $R_M^o$  el del correspondiente sin sustituir.

$\Delta R_M$  está relacionado con  $\pi$ , de la misma forma que  $R_M$  lo está con el  $\lg P$ .

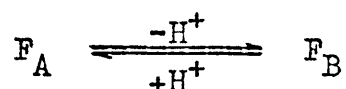
E) Otros parámetros de lipofilia, tales como el paracoro, son menos utilizados<sup>(45)</sup>.

### III.1.1.1.2.- Parámetros electrónicos

Ponen de manifiesto las implicaciones electrónicas que conlleva el fenómeno de interacción fármaco-receptor.

A) El  $pK_a$  puede servir como índice de la naturaleza electrónica de la sustancia en cuestión. Los compuestos orgánicos utilizados como fármacos suelen ser ácidos o bases débiles; en solución a-

cuosa se establece el siguiente equilibrio:



donde  $F_A$  es la forma ácida del fármaco y  $F_B$  la forma básica.

$$K_a = \frac{[F_B]}{[F_A]} \cdot [H^+] \quad (23) \quad \text{y} \quad pK_a = pH + \lg \frac{[F_A]}{[F_B]} \quad (24)$$

Según los compuestos, la forma ionizada puede ser la forma ácida (si el fármaco es una base débil,  $F_A$  es un catión y  $F_B$  es neutro) o la forma básica (si el fármaco es un ácido débil,  $F_B$  es un anión y  $F_A$  es neutro).

Los  $pK_a$  pueden medirse por colorimetría, potenciometría y espectroscopia de U.V. (75).

B) Hammett<sup>(24,25)</sup> definió los parámetros electrónicos de sustituyente como

$$\sigma = 1/\rho \cdot \lg \frac{K_X}{K_H} \quad (25)$$

donde  $K_X$  es la constante de disociación del compuesto X-sustituido,  $K_H$  la correspondiente al compuesto sin sustituir y  $\rho$  la susceptibilidad de la reacción al cambio de sustituyente.

Las constantes  $\sigma$  fueron determinadas originariamente para disociaciones de ácidos benzoicos sustituidos en medio acuoso

a 25°C.. Posteriormente se calcularon numerosos parámetros adaptados a distintos conjuntos químicos, a partir de constantes de equilibrio o de velocidad, de potenciales de ionización, de frecuencias de resonancia<sup>(76-80)</sup>, etc..

De acuerdo con las diferentes formas en que se puede manifestar el fenómeno electrónico, atendiendo a las posiciones del sustituyente y a la estructura de la molécula, las constantes de Hammett son de varios tipos:  $\sigma_m$ , para sustituyentes en posición meta;  $\sigma_p$ , para sustituyentes en posición para;  $\sigma_p^-$  y  $\sigma_p^+$  de Brown, para sustituyentes en posición para en los que existe una interacción de resonancia en el estado de transición (nitrobenzenos, acetofenonas, anilinas y fenoles);  $\sigma^*$  de Taft, para sustituyentes en la serie alifática<sup>(24,25,45,77-87)</sup> y  $E_R$  de Yamamoto y Otsu para mecanismos de reacción por vía radicalica<sup>(88)</sup>.

C) Con las constantes de campo,  $\rho$ , y de resonancia,  $\rho$ , de Swain y Lupton<sup>(89)</sup> se intentaron desdoblar los efectos de las constantes de Hammett.

### III.1.1.1.3.- Parámetros estéricos

Los efectos estéricos pueden ser decisivos en la formación del complejo fármaco-receptor en dos aspectos: modificando la reaccionabilidad de los grupos del fármaco que interaccionen con el receptor e interaccionando físicamente con el mismo. En el primer caso, efecto estérico intramolecular, el fenómeno está re-

presentado satisfactoriamente por varias constantes.

En los años cincuenta, Taft<sup>(81,90)</sup> formula con éxito una expresión que caracteriza a los efectos estéricos intramoleculares: el parámetro  $E_s$ , definido a partir de la hidrólisis ácida de acetatos sustituidos ( $X-CH_2-COOEt$ )

$$E_s = \lg \frac{k_X}{k_0} \quad (26)$$

donde  $k_X$  y  $k_0$  son las constantes de velocidad de los compuestos sustituido y sin sustituir respectivamente. A pesar de que este parámetro ha sido criticado frecuentemente, en particular en lo que concierne al estado de transición, se ha utilizado y obtenido con él buenas ecuaciones de correlación<sup>(91,92)</sup>.

En la formulación de  $E_s$  se supone que los efectos electrónicos pueden omitirse.

Hancock, Hansch y Fujita<sup>(93-97)</sup> han propuesto una constante estérica corregida,  $E_s^C$ , que tiene en cuenta la hiperconjugación de los hidrógenos en  $\alpha$  (27), donde  $n$  es el número de hidrógen

$$E_s^C = E_s - h(n-3) \quad (27)$$

nos en  $\alpha$  y  $h$  es una constante cuántica determinada por Kreevoy y Eyring. Kopel<sup>(98)</sup> ha hecho numerosas sugerencias para corregir los efectos de los átomos de carbono en  $\alpha$ .

Charton<sup>(99)</sup> y Hansch<sup>(90)</sup> han demostrado que los valores de  $E_s$  están relacionados con los radios de Van der Waals de los sustituyentes (28). Charton propuso la ecuación que se relaciona



a continuación:

$$E_s = -1,839r_{v\text{medio}} + 3,484$$
$$n=6, r=0,996 \quad (28)$$

En esta ecuación se liga a  $E_s$  con un radio medio y es válida para seis sustituyentes simétricos ( $H$ ,  $CH_3$ ,  $CCl_3$ ,  $CBr_3$  y  $CMe_3$ ) en los que se conoce  $E_s$  y se puede calcular el radio medio.

Fujita, Takazama y Nakajima<sup>(93)</sup> han propuesto otra aproximación para el cálculo de  $E_s$ . Suponen que éste puede descomponerse en una combinación lineal de fragmentos en una nueva constante,  $E_{sc}^c$ , que no debe confundirse con la constante de Hancock:

$$E_{sc_{XYZ}}^c = a.E_X + b.E_Y + c.E_Z \quad (29)$$

Aunque el parámetro  $E_s$  ha sido utilizado para reacciones en fase homogénea en las que los efectos de los sustituyentes son esencialmente intramoleculares, este parámetro ha sido también útil en sistemas bioquímicos en los que intervienen fuerzas intermoleculares. Pero el efecto estérico intermolecular del sustituyente, es decir, su influencia en la interacción fármaco-receptor no parece haber encontrado una representación adecuada. A menudo se soslaya este problema correlacionando series estéricamente homogéneas.

Ultimamente se ha venido introduciendo en las ecuaciones de correlación la refracción molecular MR (molecular refrac-

tion) como parámetro estérico<sup>(100,101a)</sup>.

Para líquidos, la refracción molecular puede calcularse por la expresión de Lorentz-Lorentz:

$$MR = p.m.(n^2-1)/d.(n^2+2) \quad (c.c./mol.) \quad (30)$$

donde p.m. es el peso molecular, n el índice de refracción (normalmente a 20°C., línea D del sodio) y d la densidad a 20°C..

MR contiene una contribución electrónica; es directamente proporcional a la polarizabilidad. Por tanto, su utilización en el análisis de regresión debe realizarse con cuidado, si bien el término electrónico que se introduce habitualmente es la constante de Hammett, que parametriza, por ser una constante de sustituyente, fundamentalmente los efectos de polarización.

Para sólidos, se puede calcular a partir de las constantes de átomo-grupo-estructura de Vogel y de los valores de enlace de Vogel<sup>(100,101)</sup>. Sin embargo, las diferencias entre los valores alifáticos y aromáticos pueden llegar a ser importantes (del orden del 10%); por este motivo, para sustituyentes que contienen una insaturación o tienen un par electrónico que puede interaccionar con el anillo bencénico, para los que Vogel no suministra valores especiales, se suelen utilizar los datos de Ingold<sup>(102)</sup>. Normalmente se desprecia la variación leve (aproximadamente del 1%) entre el valor  $R_C$  (línea roja) suministrado por Ingold y el  $R_D$  (línea amarilla) suministrado por Vogel.

Un parámetro estérico eficaz para introducir en las e-

cuaciones de correlación es el volumen de Van der Waals,  $V_w$ ; su aditividad permite calcularlo a partir de las contribuciones fragmentarias suministradas por Bondi(122).

### III.1.1.2.- Limitaciones del modelo

El establecimiento de correlaciones entre las propiedades físico químicas y la actividad biológica de los fármacos tiene dos límites fundamentales:

a) Todos los fármacos afectados por la correlación deben provocar el mismo tipo de respuesta farmacológica principal. Es decir, la actividad biológica debe estar determinada por un fenómeno biológico único , medible y bien delimitado.

b) Todos los fármacos deben pertenecer a una misma serie química homogénea; sus estructuras han de estar estrechamente emparentadas (por ejemplo, deben diferenciarse sólo en la naturaleza y la posición de los sustituyentes en un esqueleto común).

### III.1.2.- Modelo de Free-Wilson

El modelo matemático-estadístico de Free-Wilson(45,103), dentro de la metodología Q.S.A.R., no representa una concepción distinta del fenómeno de interacción fármaco-receptor, sino la construcción de unas bases diferentes para abordar el problema. E-

fectivamente, el modelo no asume aquella interacción, con las consecuencias que esto conlleva; por tanto, no parametriza el fenómeno en términos de constantes físico-químicas, con lo que las posteriores predicciones de la respuesta biológica caracterán de las implicaciones físicas del modelo de Hansch: no suministra información alguna respecto al modo de acción del fármaco; no es, pues, un modelo de relación lineal de energía libre (L.F.E.R.).

### III.1.2.1.- Fragmentos estructurales

Para Free y Wilson la actividad biológica de los compuestos orgánicos es aditiva (31):

$$\text{actividad} = \sum_i a_i S(i) + \mu \quad (31)$$

donde  $\mu$  es la actividad de la molécula sin sustituir, que para numerosos compuestos ensayados se corresponde con la media de sus actividades y que para Cammarata<sup>(104)</sup> y Fujita<sup>(105)</sup> sería el logaritmo calculado de la actividad del compuesto no sustituido;  $S(i)$  es la actividad del fragmento "i" en el compuesto y  $a_i$  el número de veces que se repite en la estructura.

Free y Wilson plantean un sistema de ecuaciones en el que se conocen las actividades globales de las sustancias ensayadas y cuyas incógnitas son las actividades parciales de los fragmentos de cada moléculas; el número de incógnitas es superior al

del modelo de Hansch y, por tanto, la necesidad de ecuaciones y de compuestos sintetizados es mayor.

El número de ecuaciones se puede aumentar imponiendo que la suma de las contribuciones a la actividad en una determinada posición sea nula (ecuaciones simétricas):

$$\sum b_i S(i)_X = 0 \quad (32)$$

donde  $S(i)_X$  es la actividad del sustituyente "i" en la posición X y  $b_i$  el número de veces que aparece este sustituyente en dicha posición en el sistema de ecuaciones. Esta imposición parece indicar que los aumentos y disminuciones de actividad debidos a la presencia de numerosos sustituyentes en una determinada posición se compensan. Tiene una justificación "a posteriori" si la correlación es estadísticamente correcta. Sin embargo, en trabajos recientes<sup>(105)</sup> no se impone esta restricción.

El sistema de ecuaciones de correlación suele sustituir se por el correspondiente conjunto de matrices, para su resolución.

La utilidad de este modelo Q.S.A.R. estriba en no tener que considerar propiedades físico-químicas de los sustituyentes, introduciendo con ello parámetros que pueden estar sujetos a considerables errores experimentales o de cálculo. Por otra parte, es interesante señalar que el modelo indica la actividad del fragmento o sustituyente considerado y la posición más crítica de éste para la actividad del compuesto.

Por ser este tratamiento puramente estadístico, es preciso tener en cuenta una serie de requisitos, que imponen al modelo una mayor rigidez respecto al de Hansch-Fujita. Es importante el cuidado en la selección de los datos cuantitativos (tipo de test, unidades, etc.) para dar seguridad a la reproducibilidad de los mismos por el modelo. La actividad ha de medirse con precisión, en condiciones uniformes para todos los compuestos de la serie. Los análisis del tipo Q.S.A.R. únicamente pueden realizar de terminaciones cuantitativas fiables si los datos que se manejan se mueven en el mismo índice de seguridad.

Satisfaciendo los requisitos para la selección de los datos de respuesta biológica, puede procederse a la selección de las moléculas de la serie a las que se va a aplicar el modelo. Compuestos muy similares en la serie aumentan la probabilidad de un mecanismo de acción constante. Hay que señalar que la formalida previa para poder aplicar esta técnica es la aditividad de las contribuciones de los sustituyentes a la actividad total. También es de desear que exista un número elevado de grados de libertad (número de ecuaciones menos número de incógnitas), y por tanto una elevada relación número de observaciones/número de incógnitas, para tener una significación estadística alta en el análisis.

Si sucede que determinados compuestos no muestran una coincidencia formal entre las actividades observadas y las calculadas, hay que pensar que los grupos que soportan no gozan del requisito de la aditividad.

La utilización de este modelo en los últimos diez años

ha sido escasa<sup>(45,106-112)</sup>, debido a las ventajas que presenta el tratamiento de Hansch-Fujita.

#### III.1.2.2.- Limitaciones del modelo

Además de los límites señalados anteriormente para el caso del modelo de relación lineal de energía libre (L.F.E.R.) de Hansch-Fujita, el tratamiento de Free-Wilson adolece de las siguientes limitaciones:

- a) Carece de significado físico.
- b) La predicción de la actividad farmacológica sólo es posible en aquellos compuestos cuyos sustituyentes hayan sido incluidos en el análisis.
- c) Se necesita un mayor número de compuestos sintetizados.
- d) No puede aplicarse este modelo si, en una serie determinada, dos contribuciones de sustituyente aparecen siempre juntas en las ecuaciones de regresión.

#### III.1.3.- Modelo de Boček-Kopécký

Boček, Kopécký y cols.<sup>(113,114)</sup> propusieron en 1964 una ecuación matemática (33), que expresaba la relación cuantitativa entre la estructura de derivados p-sustituídos del benceno y su

actividad biológica:

$$\lg \frac{DL_{50 \text{ HH}}}{DL_{50 \text{ XY}}} = b_X + b_Y + e_X \cdot e_Y \quad (33)$$

donde las constantes  $b_X$ ,  $b_Y$ ,  $e_X$  y  $e_Y$  se refieren a los sustituyentes X e Y y se obtienen por tratamiento estadístico de los resultados experimentales, una vez supuesta la validez de la ecuación (33). El término  $e_X \cdot e_Y$  representa la posible interacción de los sustituyentes X e Y.

El escaso uso de este modelo en la metodología Q.S.A.R. se debe al elevado número de ecuaciones que requiere.

#### III.4.- Relación entre los modelos matemáticos y el modelo de relación lineal de energía libre

En 1967 Singer y Purcell<sup>(115)</sup> señalaron la relación existente entre los modelos matemáticos de Free-Wilson y Boček-Kopécký y el modelo de relación lineal de energía libre: el modelo de Free-Wilson es únicamente válido en el caso de que se cumpla la aditividad de las contribuciones de los sustituyentes, mientras que el modelo de interacción de Boček-Kopécký también sirve para el caso de dependencia parabólica de la actividad farmacológica con la lipofilia.

Recientemente Kubinyi y cols.<sup>(116,117)</sup> han insistido so



bre el tema. El modelo de Free-Wilson y el de Hansch-Fujita están relacionados teórica y prácticamente y las contribuciones de grupo  $S(i)$  de los sustituyentes  $X_i$  pueden interpretarse mediante la suma de propiedades físicas  $\phi_j$  de los sustituyentes, según la ecuación (34)

$$S(i) = \sum_j b_j \phi_j \quad (34)$$

en la que  $b_j$  son los coeficientes de las diferentes propiedades físicas  $\phi_j$ . La sustitución de esta ecuación en la (31), conduce a la (35):

$$\text{actividad} = \sum_i a_i \cdot \sum_j b_j \phi_j + \mu \quad (35)$$

donde  $a_i$  es el número de veces que se repite  $S(i)$  en la estructura.

Utilizando el cologaritmo de la actividad biológica, la ecuación (35) puede generalizarse en la forma:

$$\lg 1/C = c_1 \cdot \sum_i \phi_1 + c_2 \cdot \sum_i \phi_2 + \dots + c_n \cdot \sum_i \phi_n + \mu \quad (36)$$

Estos autores ponen de manifiesto que la afirmación de Cammarata<sup>(107,111)</sup> de que el modelo de Free-Wilson también sirve en los casos de dependencia parabólica, es válida únicamente cuando la contribución del término parabólico es pequeña.

Basándose en estas consideraciones los mismos autores

han desarrollado un modelo mixto, a partir de los modelos de Free Wilson y de Hansch-Fujita, representado por la ecuación (37), en la que el término  $k\pi^2$  es la contribución de Hansch y el  $S(i)$  la de Free-Wilson:

$$\lg 1/C = k\pi^2 + \sum_i S(i) + \mu \quad (37)$$

donde  $k\pi^2$  es un término adicional parabólico de interacción; esta ecuación presenta una similitud evidente con el modelo de Boček-Kopécký (33).

El modelo mixto, propuesto por Kubinyi, puede interpretarse también como una combinación lineal de la parte de Free-Wilson,  $\sum_i S(i)$ , para unos sustituyentes  $X_i$  y una parte de Hansch,  $\sum_j b_j \phi_j$ , para los otros sustituyentes  $Y_i$ , obteniéndose la ecuación siguiente:

$$\lg 1/C = \sum_i S(i) + \sum_j b_j \phi_j + k_1 \quad (38)$$

Las ecuaciones (37) y (38) pueden combinarse para originar la (39):

$$\lg 1/C = k\pi^2 + \sum_i S(i) + \sum_j b_j \phi_j + k' \quad (39)$$

### III.2.- Tratamiento de datos

#### III.2.1.- Modelo de Free-Wilson

Según se indicó en la sección III.1.2, este modelo supone que la actividad de una molécula es la suma de las actividades de los fragmentos estructurales que la componen, de acuerdo con la ecuación (31):

$$\text{actividad} = \sum_i a_i S(i) + \mu \quad (31)$$

donde  $S(i)$  es la contribución a la actividad biológica del fragmento "i",  $a_i$  el número de veces que se repite este fragmento en la molécula y  $\mu$  la media de todas las actividades ensayadas.

##### III.2.1.1.- Fragmentos estructurales

El primer paso en este tipo de análisis ha consistido en considerar los fragmentos estructurales, a partir de cuya actividad es posible determinar la actividad de la molécula entera.

Se han considerado los fragmentos estructurales señalados en la tabla III.1, en la que se han tenido en cuenta solamente aquellas estructuras incluidas en el análisis de Hansch-Fujita, expresando la actividad de los fragmentos genéricamente como:

$$S [\text{fragmento}]_{\text{posición}}$$

### Tabla III.1. Análisis de Free-Wilson

[illegible]

Según lo expuesto anteriormente, es posible construir distintos sistemas de ecuaciones de actividad, considerando determinadas hipótesis tales como que a) es posible incluir en el análisis las ecuaciones simétricas y/o b) la constante  $\mu$  es la media de todas las actividades farmacológicas ensayadas incluidas en el análisis. La primera de las hipótesis tiene la ventaja de hacer más superdeterminado al sistema de ecuaciones; la segunda se introdujo en los primeros trabajos de este tipo, aunque posteriormente algunos autores suponen que  $\mu$  es el  $\lg 1/C$  calculado para el compuesto no sustituido<sup>(104,105)</sup>.

#### III.2.1.2.- Sistemas de ecuaciones de actividad

Para la construcción del sistema de ecuaciones de actividad se han introducido las ecuaciones simétricas, con objeto de aumentar el número de grados de libertad del sistema, y se ha considerado el término independiente  $\mu$  como la media de las actividades ensayadas.

Utilizando la tabla III.1 se obtiene  $\mu = 5,10$ . El número de ecuaciones de actividad será igual al número de posiciones en las que se efectúa la sustitución en la molécula de benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona:

$$\begin{aligned}
& 7S[\text{NO}_2]_X + 6S[\text{NH}_2]_X + 4S[\text{Cl}]_X + 3S[\text{OH}]_X + 2S[\text{OCH}_3]_X + 2S[\text{H}]_X + \\
& + 2S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X + 2S[\text{NHCOCH}_3]_X = 0
\end{aligned} \tag{40}$$

$$\begin{aligned}
& 8S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R + 8S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R + 3S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R + \\
& + 2S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R + 2S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R + 2S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R + \\
& + 2S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R = 0
\end{aligned} \tag{41}$$

Considerando como variables dependientes a  $S[\text{NO}_2]_X$  y a  $S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R$ , se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}
S[\text{NO}_2]_X = & -0,86S[\text{NH}_2]_X - 0,57S[\text{Cl}]_X - 0,43S[\text{OH}]_X - 0,28S[\text{OCH}_3]_X - \\
& - 0,28S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X - 0,28S[\text{H}]_X - 0,28S[\text{NHCOCH}_3]_X
\end{aligned} \tag{42}$$

$$\begin{aligned}
S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R = & -0,25S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R \\
& - 0,37S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R
\end{aligned} \tag{43}$$

El sistema de ecuaciones de actividad es el siguiente:

$$\begin{aligned}
 5,51 = & -0,86S[\text{NH}_2]_X - 0,57S[\text{Cl}]_X - 0,43S[\text{OH}]_X - 0,28S[\text{OCH}_3]_X - \\
 & - 0,28S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X - 0,28S[\text{H}]_X - 0,28S[\text{NHCOCH}_3]_X + \\
 & + 1,00S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R + 5,10
 \end{aligned} \quad (44)$$

$$\begin{aligned}
 4,85 = & -0,86S[\text{NH}_2]_X - 0,57S[\text{Cl}]_X - 0,43S[\text{OH}]_X - 0,28S[\text{OCH}_3]_X - \\
 & - 0,28S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X - 0,28S[\text{H}]_X - 0,28S[\text{NHCOCH}_3]_X + \\
 & + 1,00S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R + 5,10
 \end{aligned} \quad (45)$$

$$4,11 = 1,00S[\text{NH}_2]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R + 5,10 \quad (46)$$

$$\begin{aligned}
 5,05 = & 1,00S[\text{NH}_2]_X - 0,25S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R \\
 & - 0,37S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R - \\
 & - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R + \\
 & + 5,10
 \end{aligned} \quad (47)$$

$$5,02 = 1,00S[\text{NH}_2]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R + 5,10 \quad (48)$$

$$5,31 = 1,00S[\text{NH}_2]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R + 5,10 \quad (49)$$

$$\begin{aligned}
5,28 = & -0,86S[\text{NH}_2]_X - 0,57S[\text{Cl}]_X - 0,43S[\text{OH}]_X - 0,28S[\text{OCH}_3]_X - \\
& - 0,28S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X - 0,28S[\text{NHCOCH}_3]_X - 0,28S[\text{H}]_X + \\
& + 1,00S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R + 5,10
\end{aligned} \quad (50)$$

$$5,20 = 1,00S[\text{Cl}]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R + 5,10 \quad (51)$$

$$5,34 = 1,00S[\text{Cl}]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R + 5,10 \quad (52)$$

$$4,99 = 1,00S[\text{Cl}]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R + 5,10 \quad (53)$$

$$\begin{aligned}
5,58 = & 1,00S[\text{Cl}]_X - 0,25S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R \\
& - 0,37S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R + \\
& + 5,10
\end{aligned} \quad (54)$$

$$\begin{aligned}
4,98 = & 1,00S[\text{OH}]_X - 0,25S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R \\
& - 0,37S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R + \\
& + 5,10
\end{aligned} \quad (55)$$

$$4,95 = 1,00S[\text{OH}]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R + 5,10 \quad (56)$$



$$\begin{aligned}
5,30 = & 1,00S[\text{OCH}_3]_X - 0,25S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R \\
& - 0,37S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R + \\
& + 5,10
\end{aligned} \tag{57}$$

$$\begin{aligned}
5,05 = & -0,86S[\text{NH}_2]_X - 0,57S[\text{Cl}]_X - 0,43S[\text{OH}]_X - 0,28S[\text{OCH}_3]_X - \\
& - 0,28S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X - 0,28S[\text{H}]_X - 0,28S[\text{NHCOCH}_3]_X + \\
& + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R + 5,10
\end{aligned} \tag{58}$$

$$\begin{aligned}
4,37 = & 1,00S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X - 0,25S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - \\
& - 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R - 0,37S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R + 5,10
\end{aligned} \tag{59}$$

$$\begin{aligned}
5,25 = & -0,86S[\text{NH}_2]_X - 0,57S[\text{Cl}]_X - 0,43S[\text{OH}]_X - 0,28S[\text{OCH}_3]_X - \\
& - 0,28S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X - 0,28S[\text{H}]_X - 0,28S[\text{NHCOCH}_3]_X + \\
& + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R + 5,10
\end{aligned} \tag{60}$$

$$4,57 = 1,00S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R + 5,10 \tag{61}$$

$$5,64 = 1,00S[\text{OCH}_3]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R + 5,10 \tag{62}$$

$$\begin{aligned}
4,91 = & 1,00S[\text{NHCOCH}_3]_X - 0,25S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - \\
& - 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R - 0,37S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R + 5,10 \quad (63)
\end{aligned}$$

$$4,85 = 1,00S[\text{NHCOCH}_3]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R + 5,10 \quad (64)$$

$$\begin{aligned}
6,32 = & -0,86S[\text{NH}_2]_X - 0,57S[\text{Cl}]_X - 0,43S[\text{OH}]_X - 0,28S[\text{OCH}_3]_X - \\
& - 0,28S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X - 0,28S[\text{H}]_X - 0,28S[\text{NHCOCH}_3]_X - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R - \\
& - 0,37S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - \\
& - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2]_R - 0,25S[(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_3]_R + \\
& + 5,10 \quad (65)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
5,69 = & -0,86S[\text{NH}_2]_X - 0,57S[\text{Cl}]_X - 0,43S[\text{OH}]_X - 0,28S[\text{OCH}_3]_X - \\
& - 0,28S[\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5]_X - 0,28S[\text{H}]_X - 0,28S[\text{NHCOCH}_3]_X + \\
& + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R + 5,10 \quad (66)
\end{aligned}$$

$$4,99 = 1,00S[\text{H}]_X + 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R + 5,10 \quad (67)$$

$$5,50 = 1,00S[\text{H}]_X - 0,25S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_R - 1,00S[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4]_R -$$

$$\begin{aligned}
& - 0,37S[(CH_2)_2N(CH_2)_5]_R - 0,25S[(CH_2)_3N(C_2H_5)_2]_R - \\
& - 0,25S[(CH_2)_3N(CH_3)_2]_R - 0,25S[(CH_2)_3N(CH_2-CH_2)_2N-CH_3]_R + \\
& + 5,10
\end{aligned} \tag{68}$$

$$4,55 = 1,00S[NH_2]_X + 1,00S[(CH_2)_3N(CH_2-CH_2)_2N-CH_3]_R + 5,10 \tag{69}$$

$$4,61 = 1,00S[NH_2]_X + 1,00S[(CH_2)_2N(CH_2)_5]_R + 5,10 \tag{70}$$

La resolución de este sistema de ecuaciones de actividad por regresión lineal condujo a las soluciones indicadas en la tabla III. 2.

Tabla III. 2. Contribuciones a la actividad de los fragmentos es tructurales.

---

$S[NH_2]_X = -1,702$	$S[(CH_2)_2N(C_2H_5)_2]_R = -0,986$
$S[Cl]_X = 1,091$	$S[(CH_2)_2N(CH_2)_4]_R = 0,828$
$S[OH]_X = 0,658$	$S[(CH_2)_2N(CH_2)_5]_R = 0,868$
$S[OCH_3]_X = 0,694$	$S[(CH_2)_3N(CH_3)_2]_R = -2,062$
$S[NHCO_2C_2H_5]_X = -0,306$	$S[(CH_2)_3N(C_2H_5)_2]_R = -4,091$

---

Tabla III. 2 (cont.). Contribuciones a la actividad de los fragmentos estructurales.

$$S[H]_X = 0,469$$

$$S[(CH_2)_3N(CH_2-CH_2)_2N-CH_3]_R = 1,444$$

$$S[NHCOCH_3]_X = 0,104$$

Las variables estadísticas de este sistema de ecuaciones de actividad son:  $n=27$ ,  $r=0,96$  y  $s=1,45$ .

Sustituyendo los datos de la tabla III. 2 en las ecuaciones (69) y (70), se obtienen los valores de las variables de pendientes consideradas:

$$\begin{aligned} S[NO_2]_X &= -0,86(1,702) - 0,57(1,091) - 0,43(0,658) - 0,28(0,694) \\ &\quad - 0,28(-0,306) - 0,28(0,469) - 0,28(0,104) = -2,638 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} S[(CH_2)_2N(CH_3)_2]_R &= -0,25(-0,986) - 1,00(0,828) - 0,37(0,868) - \\ &\quad - 0,25(-2,062) - 0,25(-4,091) - 0,25(1,444) = \\ &= 0,275 \end{aligned}$$

En la tabla III.3 se indican los valores calculados y observados para la serie de benzo[de]isoquinoleín-1,3-dionas ensayadas.

Tabla III.3. Valores de  $\text{pDI}_{50}$ 

Prod.	X	Y	n	$\text{pDI}_{50}$		$\Delta\text{pDI}_{50}$
				obs.	cal.	
1	$\text{NO}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3	5,51	3,33	2,18
2	$\text{NO}_2$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	3	4,85	1,30	3,55
3	$\text{NH}_2$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	3	4,11	-0,69	4,80
4	$\text{NH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	5,05	3,67	1,38
8	$\text{NH}_2$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2	5,02	2,41	2,61
9	$\text{NH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	2	5,31	4,23	1,08
10	$\text{NO}_2$	$\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{NCH}_3$	3	5,28	6,83	-1,55
11	$\text{NH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{NCH}_3$	3	4,55	4,84	-0,29
12	$\text{NH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_2)_5$	2	4,61	4,27	0,34
14	Cl	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3	5,20	4,13	1,07
15	Cl	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	2	5,34	7,02	-1,68
16	Cl	$\text{N}(\text{CH}_2)_5$	2	4,99	7,06	-2,07
17	Cl	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	5,58	6,47	-0,89
18	OH	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	4,98	6,03	-1,05
20	OH	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	2	4,95	6,59	-1,64
23	$\text{OCH}_3$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	5,30	6,07	-0,77
24	$\text{NHCO}_2\text{Et}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	4,37	5,07	-0,70

Tabla III.3 (cont.). Valores de  $\text{pDI}_{50}$

Prod.	X	Y	n	$\text{pDI}_{50}$		$\Delta \text{pDI}_{50}$
				obs.	cal.	
25	$\text{NHCO}_2\text{Et}$	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	2	4,57	5,62	-1,05
26	$\text{OCH}_3$	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	2	5,64	7,32	-1,68
27	$\text{NHCOCH}_3$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	4,91	5,37	-0,46
28	$\text{NHCOCH}_3$	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	2	4,85	6,03	-1,18
31	$\text{NO}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	6,32	5,66	0,66
32	$\text{NO}_2$	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	2	5,69	6,22	-0,53
33	H	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	2	4,99	6,40	-1,41
34	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	5,50	5,84	-0,34
35	$\text{NO}_2$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2	5,05	4,40	0,65
36	$\text{NO}_2$	$\text{N}(\text{CH}_2)_5$	2	5,25	6,26	-1,01

Aplicando el test F de "significación estadística" a los resultados del análisis de Free-Wilson indicados en la tabla III.3, compuestos 1 a 36, se obtiene el resultado siguiente:  $F_{12,14}=0,57$ . Como los valores tabulados, para 12 y 14 grados de libertad, son superiores al teórico, el análisis carece de significación estadística. Este hecho puede interpretarse bien porque los compuestos consi

derados en el análisis no tengan el mismo nivel de acción biológica, bien porque la actividad sea función de parámetros cuadráticos o influyan efectos sinérgicos (covariación).

### III.2.2.- Modelo de Hansch-Fujita

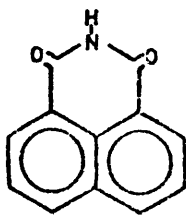
Se ha visto anteriormente que este modelo puede expresarse mediante la ecuación (17), en la que  $C_i$  es la concentración

$$\lg(1/C_i) = a_1P_1(i) + a_2P_2(i) + a_3P_3(i) + \dots + a_mP_m(i) + C \quad (17)$$

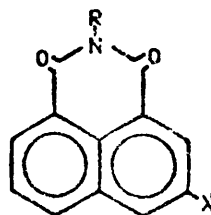
del fármaco en la exobiofase, que produce una equirespuesta determinada;  $a_1, a_2, \dots, a_m$  son los coeficientes que afectan a los parámetros  $P_1, P_2, \dots, P_m$  y  $C$  es una constante.

#### III.2.2.1.- Elección y cálculo de parámetros

Las variaciones estructurales efectuadas en el esqueleto de benzo de isoquinoleín-1,3-diona (XIV), sugieren las siguientes consideraciones:



XIV



XV



a) Respecto a la cadena lateral, R, en la posición 2.

- En principio, habrá que considerar la contribución de su lipofilia a la actividad biológica, por ser una cadena hidrocarbonada.
- Habrá que tener en cuenta igualmente su contribución polar, por poseer un grupo aminoterciario.
- Habrá que considerar los efectos estéricos intra e intermoleculares, si bien estos últimos no son posibles de parametrizar por desconocer la naturaleza del receptor.

Las constantes más adecuadas para determinar estas contribuciones son: la constante de lipofilia de Hansch,  $\pi$ , la constante polar de Taft,  $\sigma^*$ , y la constante estérica  $V_w$  (volumen de Van der Waals).

b) Respecto al sustituyente X en la posición 5.

- Su limitada lipofilia por no contener, por lo general, cadena hidrocarbonada.
- Su posible influencia respecto a la cesión o atracción de carga con relación al núcleo, y por tanto su posible importancia respecto a la contribución polar.
- Su posible influencia estérica.

Las constantes que parametrizan estas contribuciones son: la constante de lipofilia de Hansch,  $\pi$ , las constantes electrónicas tipo Hammett,  $\sigma$ ,  $\sigma^+$ ,  $\sigma^-$ , ... y las constantes estéricas MR (refracción molecular) o  $V_w$ .

### III.2.2.1.1.- Cálculo de las constantes de lipofilia

Se han definido anteriormente las constantes de lipofilia de Hansch,  $\pi$ , como el logaritmo de la relación de los coeficientes de reparto del compuesto sustituido y del correspondiente sin sustituir, según la ecuación (4).

$$\pi = \lg \frac{P_X}{P_H} \quad (4)$$

Se puede calcular el logaritmo del coeficiente de reparto de cualquier compuesto mediante el procedimiento descrito por Nys y Rekker<sup>(70,71)</sup>: el  $\lg P$  es la suma de una serie de contribuciones lipofílicas, representadas por las constantes "f", de cada uno de los fragmentos estructurales de una molécula determinada (20). Estas constantes fragmentarias "f" han sido calculadas por estos autores por regresión lineal se series de estructuras semejantes, cuyos  $\lg P$  eran conocidos (tablas III.4 y III.5).

$$\lg P = \sum_1^n a_i f_i \quad (20)$$

donde  $f_i$  es la constante fragmentaria correspondiente a la unidad estructural "i" y  $a_i$  es el número de veces que se repite este fragmento en la molécula.

Tabla III.4. Valores de  $f^a$

nº	Fragmento	f	
		alif.	arom.
1	CH <sub>3</sub>	0,702	
2	CH <sub>2</sub>	0,527	
3	CH	0,236	
4	C	0,14	
5	CH <sub>2</sub> =CH	0,93	
6	CH≡C	0,51	
7	F	-0,51	0,425
8	Cl	0,06	0,930
9	Br	0,24	1,169
10	I	0,59	1,456
11	OH	-1,440	-0,374
12	O	-1,536	-0,458
13	COOH	-1,003	0,00
14a	(Al)COO(Al)	-1,281	

Tabla III.4 (cont.). Valores de  $f^a$ 

n <sup>o</sup>	Fragmento	f	
		alif.	arom.
14b	(Ar)COO(Al)		-0,40
14c	(Al)COO(Ar)		-0,94
14d	(Ar)COO(Ar)		-0,67
15	NH <sub>2</sub>	-1,380	-0,911
16	NH	-1,864	-0,93
17	N	-2,133	-1,07
18	OCH <sub>2</sub> COOH	1,21	-0,609
19	NO <sub>2</sub>	-1,06	-0,089
20a	(Al)CONH <sub>2</sub>	-1,95	
b	(Al)CONH(Al)	-2,42	
c	(Al)CON(Al) <sub>2</sub>	-2,89	
d	(Ar)CONH <sub>2</sub>		-1,17
e	(Al)CONH(Ar)		-1,22
f	(Al)CON(Al)(Ar)		-2,19
g	(Ar)CONH(Al)		-1,64
h	(Ar)CON(Al) <sub>2</sub>		-2,61
i	(Ar)CONH(Ar)		-1,43
j	(Ar)CON(Al)(Ar)		-2,14

Tabla III.4. (cont.). Valores de  $f^a$

n°	Fragmento	f	
		alif.	arom.
21	C=O	-1,69	-0,99
22	CF <sub>3</sub>	0,77	1,28
23	ON	-1,13	-0,20
24	SH	-0,00	0,62
25	S	-0,51	0,14
26	SO	-2,75	-2,05
27	SO <sub>2</sub>		-1,70
28	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		-1,56
29	(Ar)NHSO <sub>2</sub> (Al)		-1,65
30	(Ar)NHSO <sub>2</sub> (Ar)		-1,60
31a	CONH <sub>2</sub>	-1,43	-0,90
b	(Al)CONH(Al)	-1,90	
c	(Ar)CONH(Al)		-1,47
32	OCH <sub>3</sub>	-0,834	0,244
33	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		1,896
34	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		1,732
35	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		1,477
36	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> naftalenilo		3,17

Tabla III.4 (cont.). Valores de  $f^a$

n <sup>o</sup>	Fragmento	f	
		alif.	arom.
37	$C_5H_4N$ piridinilo	0,543	
38	$C_4H_3O$ furanilo	1,22	
39	$C_4H_3S$ tienilo	1,62	
40a	$C_4H_4N$ 2-pirrolilo	0,59	
b	$C_4H_4N$ 1-pirrolilo	0,31	
41a	$C_3H_3N_2$ 2,4-imidazolilo	-0,12	
b	$C_3H_3N_2$ 1-imidazolilo	-0,40	
42	$C_9H_5N$ quinolinilo	-1,85	
43	NH	-0,60	
44	S	0,44	
45	O	0,10	
46	N	-0,98	
47	$CH_{Ar.}^b$	0,344	

Tabla III.4 (cont.). Valores de  $f^a$

nº	Fragmento	f	
		alif.	arom.
48	$C_{Ar.}^*{}^c$		0,297
49	$C_{Ar.}^d$		0,158
50	H		0,193
51	H(X neg.)		0,47

a) Tabla tomada de C. Hansch, "Relations structure-activité" (seminario editado por la Société de Chimie Thérapeutique), París 25-26, Marzo 1974 (30).

b)  $CH_{Ar.}$ : fragmento CH en los núcleos aromáticos.

c)  $C_{Ar.}^*$ : fragmento aromático unido a un sustituyente.

d)  $C_{Ar.}$ : fragmento común a dos núcleos aromáticos.

Tabla III.5. Valores de f. Efectos de proximidad<sup>a</sup>.

Efecto de proximidad:

X-C-Y: 0,30<sup>b</sup> y 0,33<sup>c</sup>

X-C-C-Y: 0,46

Los átomos de carbono pertenecen a estructuras alifáticas.

a) Tabla tomada de C. Hansch, "Relations structure-activité", op. cit. (30).

b) X e Y son grupos funcionales atractores.

c) Uno de los grupos atractores es el oxígeno.

Con todo, para determinadas estructuras, la diferencia entre el lgP teórico y el experimental puede llegar a ser considerable. En 1975, Hansch y cols.<sup>(72)</sup> introdujeron ciertas modificaciones en estas constantes, en el sentido de no considerar únicamente la cantidad de diferentes unidades estructurales, sino también la calidad o entorno químico de dichas unidades; según esto, un mismo fragmento de molécula podría contribuir de forma apreciablemente distinta, según el entorno en el que esté situado.

Tabla III.6. Constantes fragmentarias modificadas<sup>a</sup>

$f_{\text{CH}_3} = 0,89$	$f_b = -0,12$
$f_{\text{CH}_2} = f_{\text{CH}_3} - f_{\text{H}} = 0,66$	$f_\ell = -0,09$
$f_{\text{CH}} = f_{\text{CH}_2} - f_{\text{H}} = 0,43$	$f_{\text{cbr}} = -0,13$
$f_{\text{C}} = f_{\text{CH}} - f_{\text{H}} = 0,20$	$f_{\text{gbr}} = -0,22$

$f_b$ , por cada enlace sencillo entre fragmentos en una cadena.

$f_\ell$ , por cada enlace sencillo entre fragmentos en anillos

$f_{\text{gbr}}$ , por cada grupo ramificado<sup>b</sup>.

$f_{\text{cbr}}$ , por cada cadena ramificada<sup>b</sup>.

a) Tabla tomada de A. Leo, P. Y. C. Jow, C. Silipo y C. Hansch; J. Med. Chem. 1975, 18(9), 865-68 (72).

b) Cuando el grupo y la cadena están en el mismo átomo de carbono, se consideran como dos grupos ramificados.



Tabla III.7. Constantes fragmentarias modificadas de grupos polares<sup>a</sup>.

Grupo polar	constante fragmentaria		
	$f$	$f_{\phi}$	$f_{\phi\phi}$
Br	0,20	1,09	
Cl	0,06	0,94	
F	-0,38	0,37	
I	0,60	1,35	
N	-2,16	-1,17	-1,29
NO <sub>2</sub>	-1,26	-0,02	
-O-	-1,81 <sup>b</sup>	0,57	0,53
-S-	-0,79	0,03	0,77
-NH-	-2,11	-1,03	-0,18
NH <sub>2</sub>	-1,54	-1,00 <sup>c</sup>	
OH	-1,64	-0,40	
CN	-1,28	-0,34	
CON	-3,20	-2,82	-2,09
CONH-	-2,71	-1,81	-1,06
CONH <sub>2</sub>	-2,18	-1,26	
-CO-	-1,90	-0,32	-0,50
-COO-	-1,49	-0,56	-0,09

Tabla III.7 (cont.). Constantes fragmentarias modificadas de grupos polares<sup>a</sup>.

Grupo polar	constante fragmentaria		
	$f$	$f_{\phi}$	$f_{\phi\phi}$
-COOH	-1,09	-0,03	
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,90		

$f_{\phi}$ , fragmento unido a un anillo aromático

$f_{\phi\phi}$ , fragmento unido a dos anillos aromáticos

a) Tabla tomada de A. Leo, P. Y. C. Jow, C. Silipo y C. Hansch, op. cit. (72).

b) Para CH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub> y C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O utilizar -1,56.

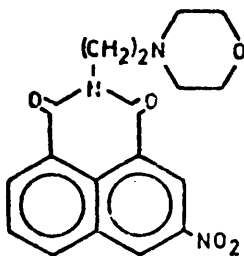
c) Aproximadamente 0,25 superior en  $\alpha$ -naftil.

Estas modificaciones y la fiabilidad, constatada por los altos coeficientes de correlación obtenidos en la utilización del método de regresión, en el cálculo de las constantes fragmentarias, las hacen especialmente útiles para introducirlas como base del cálculo del lgP o de la constante de lipofilia de Hansch,  $\pi$ .

III.2.2.1.1.1.- Cálculo del logaritmo de los coeficientes de reparto

Siguiendo el procedimiento señalado anteriormente, se calcularon los  $\lg P$  correspondientes a los compuestos 1 a 43, cuyos valores se indican en la tabla III.8.

El siguiente ejemplo ilustra la técnica de cálculo para el compuesto número 5 (XVI).



XVI

$$\begin{aligned}\lg P_5 &= f(\text{NO}_2.) + 5f(\text{CH}_{\text{Ar}.}) + 2f(\text{C}_{\text{Ar}.}) + 3f(\text{C}_{\text{Ar}.}^*) + 2f(\text{CO.}) + \\ &+ 2f(\text{N}) + 6f(\text{CH}_2) + f(\text{O}) + 2f_b + 5f_e + 3f_p = (-0,02) + \\ &+ 5(0,344) + 2(0,158) + 3(0,297) + 2(-0,32) + 2(-2,16) + \\ &+ 6(0,66) + (-1,56) + 2(-0,12) + 5(-0,09) + 3(0,46) = \\ &= 1,037\end{aligned}$$

Tabla III.8 . Valores de lgP

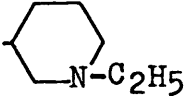
Compuesto	X	R	lgP
1	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,89
2	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1,84
3	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,61
4	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,42
5	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	1,037
6	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	-0,193
7	NO <sub>2</sub>		2,227
8	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,54
9	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	0,537
10	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub>	1,287
11	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub>	0,057
12	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	1,127
13	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	1,990
14	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,85
15	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2,727
16	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	3,297
17	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,77
18	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,43

Tabla III. 8 (cont.). Valores de lgP

Compuesto	X	R	lgP
19	OH	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$	0,657
20	OH	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$	1,387
21	$\text{NO}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-- <sup>a</sup>
22	$\text{NH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-- <sup>a</sup>
23	$\text{OCH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1,07
24	$\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-0,50
25	$\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$	0,46
26	$\text{OCH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$	2,031
27	$\text{NHCOCH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-1,45
28	$\text{NHCOCH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$	-0,31
29	$\text{NO}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,94
30	$\text{NO}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{SH}$	1,447
31	$\text{NO}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0,82
32	$\text{NO}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$	1,767
33	H	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$	1,834
34	H	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0,874
35	$\text{NO}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1,75
36	$\text{NO}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$	1,327

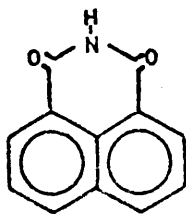
Tabla III. 8 (cont.). Valores de lgP

Compuesto	X	R	lgP
37	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	1,567
38	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,84
39	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-- <sup>a</sup>
40	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0,107
41	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	0,307
42	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	0,007
43	NO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1,107

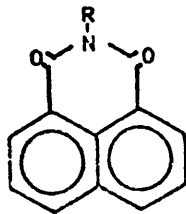
(a) No fue posible la determinación de este valor por no estar tabulado el factor de corrección debido al efecto de proximidad entre dos grupos polares contiguos.

#### III.2.2.1.1.2.- Cálculo de las constantes de lipofilia de Hansch

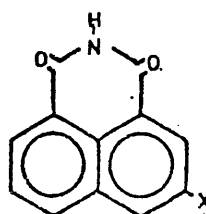
El cálculo de este tipo de constantes de sustituyente se realizó mediante la ecuación (4):



XIV



XVII



XVIII

$$\pi_X = \lg \frac{P_{XVIII}}{P_{XIV}} \quad (4i)$$

$$\pi_R = \lg \frac{P_{XVII}}{P_{XIV}} \quad (4ii)$$

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de cálculo:

- Determinación de  $\pi_{Cl}$

$$\begin{aligned} \pi_{Cl} &= \lg \frac{P_{X=Cl}}{P_{XIV}} = \lg P_{X=Cl} - \lg P_{XIV} = f(Cl.) + 5f(CH_{Ar.}) + 2f(C_{Ar.}) + \\ &+ 3f(C_{Ar.}^*) + 2f(CO.) + f(NH) - [6f(CH_{Ar.}) + 2f(C_{Ar.}) + \\ &+ 2f(C_{Ar.}^*) + 2f(CO.) + f(NH)] = f(Cl.) + f(C_{Ar.}^*) - f(CH_{Ar.}) = \\ &= 0,94 + 0,297 - 0,344 = 0,893 \end{aligned}$$

- Determinación de  $\pi_{(CH_2)_2N(CH_3)_2}$

$$\begin{aligned} \pi_{(CH_2)_2N(CH_3)_2} &= \lg \frac{P_{R=(CH_2)_2N(CH_3)_2}}{P_{XIV}} = \lg P_{R=(CH_2)_2N(CH_3)_2} - \\ &- \lg P_{XIV} = 6f(CH_{Ar.}) + 2f(C_{Ar.}^*) + 2f(C_{Ar.}) + 2f(CO.) \\ &+ 2f(N) + 2f(CH_2) + 2f(CH_3) + 3fb + f_{cbr} + f_p - \\ &- [6f(CH_{Ar.}) + 2f(C_{Ar.}) + 2f(C_{Ar.}^*) + 2f(CO.) + \end{aligned}$$

$$+ f(\text{NH})] = 2f(\text{N}) + 2f(\text{CH}_2) + 2f(\text{CH}_3) + 3f_b + f_{\text{cbr}}$$

$$+ f_p - f(\text{NH}) = 2(-2,16) + 2(0,66) + 2(0,89) +$$

$$+ 3(-0,12) + (-0,13) + (0,46) - (-2,11) = 0,86$$

Tabla III. 9 . Constantes de lipofilia  $\pi$

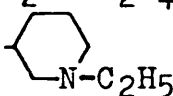
X	$\pi$	R	$\pi$
H	0,00	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0,94
		$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2,02
$\text{NO}_2$	-0,067	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$	1,25
		$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	0,86
$\text{NH}_2$	-1,297	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1,94
		$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$	1,61
Cl	0,893	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$	0,88
		$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$	2,18
OH	-0,447	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,99
		$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$	1,68
$\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	- 0,087		2,07
		$(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	-0,05
$\text{NHCOCH}_3$	-0,507	$(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$	0,15



Tabla III. 9 (cont.). Constantes de lipofilia  $\pi$

$X$	$\pi$	$R$	$\pi$
$OCH_3$	0,197	$(CH_2)_2OH$	-0,15
		$(CH_2)_2OCH_3$	0,45
$C(CH_3)_3$	2,583	$(CH_2)_2SH$	1,29

Tabla III.10. Valores de  $\sum \pi = \pi_X + \pi_R$


$\frac{R}{X}$	H	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,86	0,793	-0,437	1,753	0,413	1,057	0,773	0,353	3,443
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1,94	1,873	0,643	2,833	1,493	2,137	1,853	1,433	4,523
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	1,61	1,543	0,313	2,503	1,163	1,807	1,523	1,103	4,193
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	2,18	2,113	0,883	3,073	1,733	2,377	2,093	1,673	4,763
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	0,88	0,813	-0,417	1,773	0,443	1,077	0,793	0,373	3,463
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,99	2,923	1,693	3,883	2,543	3,187	2,903	2,483	5,573
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,94	0,873	-0,357	1,833	0,493	1,137	0,853	0,433	3,523
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2,02	1,953	0,723	2,913	1,573	2,217	1,933	1,513	4,603
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub>	1,25	1,183	-0,047	2,143	0,803	1,447	1,163	0,743	3,833
 N-Et	2,07	2,003	0,773	2,963	1,623	2,267	1,983	1,563	4,653
CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	1,68	1,613	0,383	2,573	1,233	1,877	1,593	1,173	4,263

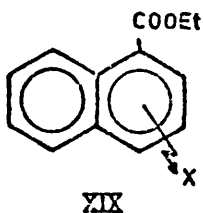
Tabla III.10 (cont.). Valores de  $\sum \pi = \pi_X + \pi_R$

R	X	H	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		-0,05	-0,117	-1,347	0,843	-0,497	0,147	-0,137	-0,557	2,533
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>		0,15	0,083	-1,147	1,043	-0,297	0,347	0,063	-0,357	2,733
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		-0,15	-0,217	-1,447	0,743	-0,597	0,047	0,237	-0,657	2,433
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		0,45	0,383	-0,847	1,343	0,003	0,647	0,363	-0,057	3,033
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SH		1,29	1,223	-0,007	2,183	0,843	1,487	1,203	0,783	3,873

### III.2.2.1.2.- Cálculo de las constantes polares

#### III.2.2.1.2.1.- Constantes electrónicas de Hammett

Se han utilizado constantes  $\sigma_m$  de Hammett para parametrizar el efecto electrónico del sustituyente X en la posición 5. Su utilización está justificada en primer lugar porque en esta posición no es posible la existencia de una conjugación extendida con un hipotético centro de reacción y, en segundo lugar, porque la extensión de este tipo de constantes, obtenidas para derivados bencénicos, a derivados naftalénicos es válida, según se comprobó en la hidrólisis alcalina de 1-naftoatos de etilo sustituidos (XIX) en un medio hidro-alcohólico del 85% a 50°C.; esta reacción



se correlacionó perfectamente con  $\sigma_m$  y  $\sigma_p$  (76).

En la tabla III.11 se indican los valores de  $\sigma_m$  para los sustituyentes en la posición 5.

Tabla III.11. Constantes electrónicas<sup>a</sup>

X	$\sigma$	$\sigma_I^b$	$\sigma_O^c$	$\sigma_R^d$	$\sigma^+^e$	$\sigma_r^f$
H	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla III.11 (cont.). Constantes electrónicas<sup>a</sup>

X	$\sigma$	$\sigma_I^b$	$\sigma^o^c$	$\sigma_R^d$	$\sigma^+$	$\sigma_x$
NO <sub>2</sub>	0,71	0,68	0,70	0,14	0,67	0,70
NH <sub>2</sub>	-0,16	0,04	-0,14	-0,48	-0,16	0,02
Cl	0,37	0,42	0,37	-0,20	0,40	0,41
OH	0,12	0,32	0,04	-0,40	--	0,16
OCH <sub>3</sub>	0,12	0,28	0,13	-0,41	0,05	0,10
NHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,07	--	--	--	--	--
NHCOCH <sub>3</sub>	0,21	0,30	0,13	-0,25	--	--
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,10	--	--	--	-0,06	--

a) Datos tomados de C. Hansch, "Relations structure-activité", op. cit. (30) y de John Wiley, "Progress in Physical Organic Chemistry", Vol. 2, Saul G. Cohen, Andrew Streitwieser, Jr. y Robert W. Taft Ed., New York, N. Y. 1964 (121).

b) Constante polar de sustituyente.

c) Constante libre de sustituyente, de interacción directa de resonancia con el centro de reacción.

d) Constante de resonancia de sustituyente.

e) Constante electrófila de sustituyente (constante de Brown).

f) Constante de Hine.

### III.2.2.1.2.2.- Constantes de Swain y Lupton

En recientes estudios<sup>(89,101a)</sup> las constantes electrónicas de Hammett se han considerado como una combinación lineal de dos componentes,  $\mathcal{F}$  y  $\mathcal{R}$ , que parametrizan los efectos de campo y resonancia respectivamente:

$$\sigma = f.\mathcal{F} + r.\mathcal{R} \quad (71)$$

En la tabla III.12 se señalan los valores de estas constantes para la posición meta.

Tabla III.12. Valores de  $\mathcal{F}$  y  $\mathcal{R}^a$

X	$\mathcal{F}$	$\mathcal{R}$
H	0,00	0,00
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-0,10	-0,05
OH	0,48	-0,22
OCH <sub>3</sub>	0,41	-0,17
NH <sub>2</sub>	0,04	-0,24
NHCOCH <sub>3</sub>	0,46	-0,10
NO <sub>2</sub>	1,09	0,05
Cl	0,68	-0,06

(a) Datos tomados de F.E. Norrington y cols.; J. Med. Chem. 1975, 18(6), 604 (101a).

### III.2.2.1.2.3.- Constantes polares de Taft

Taft desarrolló, siguiendo una base formulada por Ingold<sup>(123)</sup>, la ecuación (72) para evaluar los efectos polares de los sustituyentes R en la velocidad de la hidrólisis de ésteres del tipo RCOOR'<sup>(124)</sup>:

$$\sigma^* = 1/\rho^* [\lg(k/k_o)_B - \lg(k/k_o)_A] \quad (72)$$

$\sigma^*$  es una constante de sustituyente que depende únicamente del efecto polar neto de R, tomando como valor de referencia el del grupo metilo,  $\sigma_{CH_3}^* = 0,00$ .

La ecuación (72) está basada en tres hipótesis básicas:

1) La energía libre relativa de activación  $\Delta \lg(k/k_o)$  para estas reacciones puede considerarse como la suma de contribuciones de resonancia, estéricas y polares. 2) En las hidrólisis alcalina y ácida los efectos de resonancia y estéricos son los mismos. 3) Los efectos polares son considerablemente mayores en la hidrólisis alcalina que en la ácida<sup>(76,82)</sup>. Según esto, la ecuación (72) parametriza únicamente los efectos polares (inductivos) de los sustituyentes alifáticos R.

Siempre que estos efectos polares no estén modificados por factores estéricos, es posible calcular aditivamente las constantes  $\sigma^*$ <sup>(77)</sup>; para un grupo tal que CXYZ el procedimiento sería el siguiente:

$$\sigma_{CXYZ}^* - \sigma_{CH_3}^* = (\sigma_{CH_2X}^* - \sigma_{CH_3}^*) + (\sigma_{CH_2Y}^* - \sigma_{CH_3}^*) + (\sigma_{CH_2Z}^* -$$

$$-\sigma_{\text{CH}_3}^* = \sigma_{\text{CH}_2\text{X}}^* + \sigma_{\text{CH}_2\text{Y}}^* + \sigma_{\text{CH}_2\text{Z}}^* \quad (73), \text{ ya que } \sigma_{\text{CH}_3}^* = 0,00.$$

Si la cadena alifática contiene grupos polares el método de cálculo es idéntico.

Tabla III.13. Valores de  $\sigma^{*a}$

R	$\sigma^*$	R	$\sigma^*$
$\text{C}_6\text{H}_5$	+0,600	$\text{s-C}_4\text{H}_9$	-0,210
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$	+0,405	$\text{NH}_3$	+1,470
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$	+0,215	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	+0,980
$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CH}$	+0,105	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$	+0,880
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$	+0,080	$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$	+0,865
H	+0,490	$\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$	+0,850
$\text{CH}_3$	0,000	$\text{i-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$	+0,790
$\text{C}_2\text{H}_5$	-0,100	$\text{sec-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$	+0,770
$\text{i-C}_3\text{H}_7$	-0,190	$\text{t-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$	+0,680
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}$	-0,225	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	+0,490
$\text{t-C}_4\text{H}_9$	-0,300	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	+0,290
$\text{n-C}_3\text{H}_7$	-0,115	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	0,000
$\text{n-C}_4\text{H}_9$	-0,130	$(\text{n-C}_4\text{H}_9)(\text{CH}_3)_2\text{N}$	-0,130
$\text{i-C}_4\text{H}_9$	-0,125	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	-0,300
$\text{neo-C}_5\text{H}_{11}$	-0,165	$\text{CH}_2\text{OH}$	0,555
$\text{CH}_2\text{OCH}_3$	0,520		

a) Datos tomados de R. W. Taft, "Steric Effects in Organic Chemistry", M. S. Newman Ed., New York, N. Y., 1956 (82).



El cálculo de la  $\sigma^*$  de los dos últimos compuestos de la tabla III.13, de acuerdo con la ecuación (73), sería el siguiente:

$$\sigma^*_{(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}} - \sigma^*_{\text{NH}_3} = (\sigma^*_{\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2} - \sigma^*_{\text{NH}_3}) + (\sigma^*_{\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2} - \sigma^*_{\text{NH}_3}) +$$

$$+ (\sigma^*_{\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2} - \sigma^*_{\text{NH}_3}) \quad \text{y por tanto}$$

$$\sigma^*_{(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}} = 3 \cdot \sigma^*_{\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2} - 2 \cdot \sigma^*_{\text{NH}_3} = 3.0,880 - 2.1,470 = -0,300$$

$$\sigma^*_{(\text{n-C}_4\text{H}_9)(\text{CH}_3)_2\text{N}} - \sigma^*_{\text{NH}_3} = (\sigma^*_{\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2} - \sigma^*_{\text{NH}_3}) + (\sigma^*_{\text{CH}_3\text{NH}_2} - \sigma^*_{\text{NH}_3}) +$$

$$+ (\sigma^*_{\text{CH}_3\text{NH}_2} - \sigma^*_{\text{NH}_3}) \quad \text{de donde}$$

$$\sigma^*_{(\text{n-C}_4\text{H}_9)(\text{CH}_3)_2\text{N}} = \sigma^*_{\text{n-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2} + 2 \cdot \sigma^*_{\text{CH}_3\text{NH}_2} - 2 \cdot \sigma^*_{\text{NH}_3} = 0,850 +$$

$$2.0,980 - 2.1,470 = -0,130$$

Respecto a las aminas cíclicas puede elaborarse un procedimiento, tomando como base  $\sigma^*_{\text{ciclo-C}_3\text{H}_6\text{NH}} = 0,330(*)$ :

$$0,330 = \sigma^*_{\text{n-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2} - \sigma^*_\text{H} + \sigma^*_{\text{ciclación}} = 0,865 - 0,490 + \sigma^*_{\text{ciclac.}}$$

---

(\*) Este valor se calculó por interpolación de los suministrados por R. W. Taft, "Steric Effects in Organic Chemistry", op. cit.

Por tanto, el factor correctivo  $\sigma_{\text{ciclación}}^* = -0,045$ .

Ejemplos de cálculo de  $\sigma_R^*$ :

$$\begin{aligned}
 \text{a) } \sigma_{-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{N}-\text{CH}_3}^* &= \sigma_{\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{NH}}^* + \sigma_{\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2}^* + \sigma_{\text{CH}_3\text{NH}_2}^* - \\
 - \sigma_{\text{H}}^* - 2 \cdot \sigma_{\text{NH}_3}^* &= (\sigma_{\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2}^* - \sigma_{\text{H}}^* + \sigma_{\text{ciclación}}^*) + \\
 + \sigma_{\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2}^* + \sigma_{\text{CH}_3\text{NH}_2}^* - \sigma_{\text{H}}^* - 2 \cdot \sigma_{\text{NH}_3}^* &= \left[ (\sigma_{\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}-\text{C}_3\text{H}_7}^* + \right. \\
 + \sigma_{\text{CH}_3/\text{NH}_2}^* (*) - \sigma_{\text{H}}^* + \sigma_{\text{ciclación}}^* &\left. \right] + \sigma_{\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2}^* + \sigma_{\text{CH}_3\text{NH}_2}^* - \sigma_{\text{H}}^* - \\
 - 2 \cdot \sigma_{\text{NH}_3}^* &= \left[ \left[ (\sigma_{\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2}^* + \sigma_{\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2}^* - \sigma_{\text{NH}_3}^*) + \sigma_{\text{CH}_3/\text{NH}_2}^* (*) \right] - \right. \\
 - \sigma_{\text{H}}^* + \sigma_{\text{ciclación}}^* &\left. \right] + \sigma_{\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2}^* + \sigma_{\text{CH}_3\text{NH}_2}^* - \sigma_{\text{H}}^* - 2 \cdot \sigma_{\text{NH}_3}^* = \\
 = \left[ \left[ (0,865 + 0,880 - 1,470) - 0,505 \right] - 0,490 - 0,045 \right] &+ 0,865 \\
 + 0,980 - 0,490 - 2 \cdot 1,470 &= -1,34
 \end{aligned}$$

---

(\*) Utilizando la tabla III.13, el  $\Delta\sigma^*$  al sustituir un grupo  $-\text{CH}_3$  por un  $-\text{NH}_2$  resulta ser de 0,505, para series de  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$  en las que  $n=0,1,\dots$

$$b) \sigma_{-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2}^* = 2 \cdot \sigma_{CH_3NH_2}^* + \sigma_{C_2H_5NH_2}^* - \sigma_H^* - 2 \cdot \sigma_{NH_3}^* =$$

$$= 2 \cdot 0,980 + 0,880 - 0,490 - 2 \cdot 1,470 = -0,590$$

$$c) \sigma_{-CH_2-CH_2-N \text{ (ciclohexil)}}^* = \sigma_{\text{ciclohexil-NH}}^* + \sigma_{C_2H_5NH_2}^* - \sigma_H^* - \sigma_{NH_3}^* = (\sigma_{n-C_4H_9NH_2}^* -$$

$$- \sigma_H^* + \sigma_{\text{ciclación}}^*) + \sigma_{C_2H_5NH_2}^* - \sigma_H^* - \sigma_{NH_3}^* = (0,850 - 0,490 -$$

$$- 0,045) + 0,880 - 0,490 - 1,470 = -0,765$$

Tabla III.14. Valores de  $\sigma_R^*$

R	$\sigma^*$	R	$\sigma^*$
$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	-0,590	$-CH_2-CH_2-N \text{ (ciclohexil)}$	-0,765
$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	-0,790	$-CH_2-CH_2-CH_2-N \text{ (ciclohexil)}$	-0,780
$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	-0,605	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N \text{ (ciclohexil)}$	-0,795
$-CH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	-0,805	$-CH_2-CH_2-CH_2-N \text{ (piperidil)}-CH_3$	-1,340
$-CH_2-CH_2-N \text{ (ciclohexil)}$	-0,780	$-CH_2-CH_2-NH_2$	0,390
$-CH_2-CH_2-NHCH_3$	0,390		

Los datos de  $\sigma^*$  se indican en la tabla III.14.

### III.2.2.1.3.- cálculo de las constantes estéricas

Se optó, para su inclusión en el análisis Q.S.A.R., por constantes estéricas tabuladas o calculadas a partir de incrementos de grupo.

#### III.2.2.1.3.1.- Volumen de Van der Waals

A. Bondi<sup>(122)</sup> en 1964 determinó las contribuciones estéricas de algunos fragmentos orgánicos y las correspondientes correlaciones para ciertos casos particulares. Este parámetro es aditivo, calculándose según la ecuación (74):

$$V_w = \sum_i a_i V(i) \quad (74)$$

donde  $V_w$  es el volumen de Van der Waals de un determinado grupo y  $V(i)$  es la contribución del fragmento "i" al volumen del grupo y "a" el número de veces que se repite este fragmento en la estructura del grupo.

Tabla III.15. Contribuciones de grupo al  $V_w^a$

Grupo	$V_w$ (c.c./mol)	Grupo	$V_w$ (c.c./mol)
$\begin{array}{c}   \\ -C- \\   \end{array}$	3,33	$=C=$	6,96
$\begin{array}{c}   \\ -CH \\   \end{array}$	6,78	$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ C=C \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$	10,02
$\begin{array}{c} \diagup \\ CH_2 \end{array}$	10,23	$\begin{array}{c}   \\ =CH \end{array}$	8,47

Tabla III.15 (cont.). Contribuciones de grupo al  $V_w^a$

Grupo	$V_w$ (c.c./mol)	Grupo	$V_w$ (c.c./mol)
-CH <sub>3</sub>	13,67	=CH <sub>2</sub>	11,94
CH <sub>4</sub>	17,12	>C=CH <sub>2</sub>	13,49
n-parafinas	6,88+10,23Nc	>C=CH-	13,49
-C≡	8,05	=CH <sup> </sup>	8,06
≡CH	11,55	benceno	48,36
≡C-	7,82	fenil	45,84
=C <sup> </sup> - (cond.)	4,74	naftaleno	73,97
=C <sup> </sup> - (alquil)	5,54	naftil	71,45

a) Datos tomados de A. Bondi; Phys. Chem. 1964, 68(3), 441-51.  
(122).

Tabla III.16. Contribución de grupos funcionales a  $V_w^a$

Grupo	$V_w$ (c.c./mol)	Grupo	$V_w$ (c.c./mol)
-O- (e.c.) <sup>b</sup>	5,20	C=O	11,70
-O- (e.a.) <sup>b</sup>	3,70	-S-	10,80
-O- (e.f.) <sup>b</sup>	3,20	Cl (fenilo)	12,00
OH <sup>c</sup>	8,04	-SH	14,80

Tabla III.16 (cont.). Contribución de grupos funcionales a  $V_w^a$

Grupo	$V_w$ (c.c./mol)	Grupo	$V_w$ (c.c./mol)
NH <sub>2</sub>	10,54	NH	8,08
-N-	4,33	-CN	14,70
-NO <sub>2</sub>	16,80	P	10,44

a) Datos tomados de A. Bondi, op. cit..

b) e.c.: éter cicloalifático; e.a.: éter alifático; e.f.: éter fenílico.

Tabla III.17. Correcciones al  $V_w^a$

Descripción	$\Delta V_w$ (c.c./mol)
Disminución por anillos ciclohexílicos y ciclopentílicos libres y condensados en posición "trans" a naftenos. $\Delta V_{wtrans}$	1,14
Disminución por anillo condensado en posición "cis" a naftenos. $\Delta V_{wcis}$	2,50
Disminución por metileno unido a un benceno. $\Delta V_{wben}$	1,66
Disminución por anillo de dioxano	1,70

Tabla III.17 (cont.). Correcciones al  $V_w^a$

Descripción	$V_w$ (c.c./mol)
Disminución por enlace simple entre dobles enlaces conjugados. $V_{wdc}$	0,25
Disminución por enlace simple adyacente a un grupo carboxilo o amido. $V_{wcgc}$	0,22

a) Datos tomados de A. Bondi, op. cit..

Se han calculado, según estos incrementos, los volúmenes de Van der Waals de las cadenas laterales de la posición 2 (tabla III.18).

Ejemplo:

$$V_w(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2 = 3 \cdot V_w(\text{CH}_2) + V_w(\text{N}) + 2 \cdot V_w(\text{CH}_3) - 2 \cdot \delta V_{wc.g.c.} =$$

$$= 3 \cdot 10,23 + 4,33 + 2 \cdot 13,67 - 2 \cdot 0,22 = 61,92$$

Tabla III.18. Volúmenes de Van der Waals de R


R	$V_w$	R	$V_w$
$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	82,38	$(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	64,13

Tabla III.18 (cont.). Volúmenes de Van der Waals de R




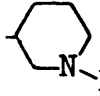
R	$V_w$	R	$V_w$
$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	51,69	$(CH_2)_2N$ 	74,36
$(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	72,15	$(CH_2)_3N$  $NCH_3$	92,36
$(CH_2)_3N(CH_3)_2$	61,92	$(CH_2)_2N$ 	68,77
 -Et	73,75		

Tabla III.19. Volúmenes de Van der Waals de X

X	$V_w$	X	$V_w$
H	3,45	NHCOOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	47,82
NO <sub>2</sub>	16,80	NHCOCH <sub>3</sub>	33,89
NH <sub>2</sub>	10,54	OH	8,04
Cl	12,00	OCH <sub>3</sub>	16,87

### III.2.2.1.3.2.- Refracción molecular

La refracción molecular es un parámetro estérico de ca-



racter aditivo, cuya utilización no ha sido frecuente en los análisis Q.S.A.R. por las ambigüedades señaladas en la sección III. 1.1.1.3.; sin embargo, se ha empleado en otros tipos de análisis, fundamentalmente en el análisis de grupos<sup>(125)</sup>.

La ecuación (30) expresa este parámetro, donde p.m. es

$$MR = p.m.(n^2-1)/d.(n^2+2) \quad (c.c./mol) \quad (30)$$

el peso molecular, n el índice de refracción (normalmente a 20°C., línea D del sodio).

Con todo, suponiendo que los efectos de polarizabilidad de los que depende MR no están considerados en las constantes polares típicas, que parametrizan efectos de polarización, este tipo de constantes puede emplearse, y de hecho se ha empleado<sup>(126,127)</sup>, en algunos casos de análisis Q.S.A.R..

En la tabla III.20 se indican los valores de MR para los sustituyentes X en la posición 5.

Tabla III.20. Valores de MR<sup>a</sup>

X	MR	X	MR
NO <sub>2</sub>	7,36	OCH <sub>3</sub>	7,87
NH <sub>2</sub>	5,42	NHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	21,18
Cl	6,03	NHCOCH <sub>3</sub>	14,93

Tabla III.20 (cont.). Valores de MR<sup>a</sup>

<u>X</u>	<u>MR</u>	<u>X</u>	<u>MR</u>
OH	2,85	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	19,62

a) Datos tomados de C. Hansch, Albert Leo, Stefan H. Unger, Ki Hwan Kin, Donald Nikaitani y Eric J. Lien; J. Med. Chem. 1973, 16(11), 1207-16 (100).

### III.2.2.2.-Ecuaciones de correlación

Se ha tratado de correlacionar las contribuciones a la actividad debidas a la cadena lateral R y al sustituyente X por separado para, seguidamente, hacer una nueva correlación considerando ambos grupos.

#### III.2.2.2.1.- Parametrización de la actividad debida a la cadena lateral R

En la búsqueda de una ecuación matemática que correlacionase la actividad farmacológica con parámetros físico-químicos de la cadena lateral R, se han considerado los tres posibles efectos típicos de este tipo de análisis: de lipofilia, electrónicos y estéricos. Se han elegido, respectivamente, para considerar éstos, las constantes  $\pi$ , de Hansch,  $\sigma^*$ , de Taft y  $V_w$  de Van der

Waals.

Se han estudiado las variaciones de la actividad farmacológica ( $pDI_{50}$ ) con cada uno de estos parámetros por separado, para dos series de benzo[de]isoquinoleína-1,3-dionas en las que  $X=NO_2$ , para la primera serie, y  $X=NH_2$ , para la segunda, observándose que la variación no difiere mucho para cada una de ellas. Esto permite anticipar que la sustitución, en la posición 5 de la benzo[de]isoquinoleína-1,3-diona, de un grupo desactivante,  $NO_2$ , por otro activante,  $NH_2$ , o viceversa, provoca un cambio de tipo cuantitativo en la actividad, pero éste no es lo suficientemente grande como para que la sustitución suponga también una posible diferencia importante en el mecanismo de acción del fármaco.

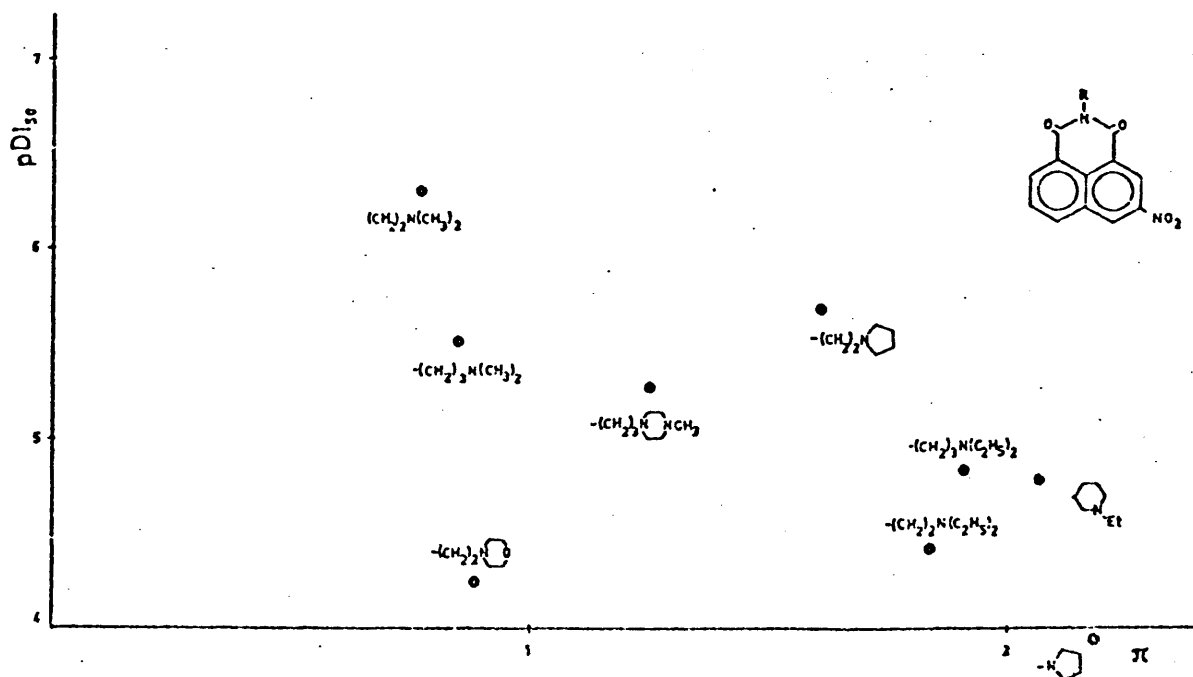


Figura III.2.- Variación de la actividad farmacológica con la constante de lipofilia de Hansch.

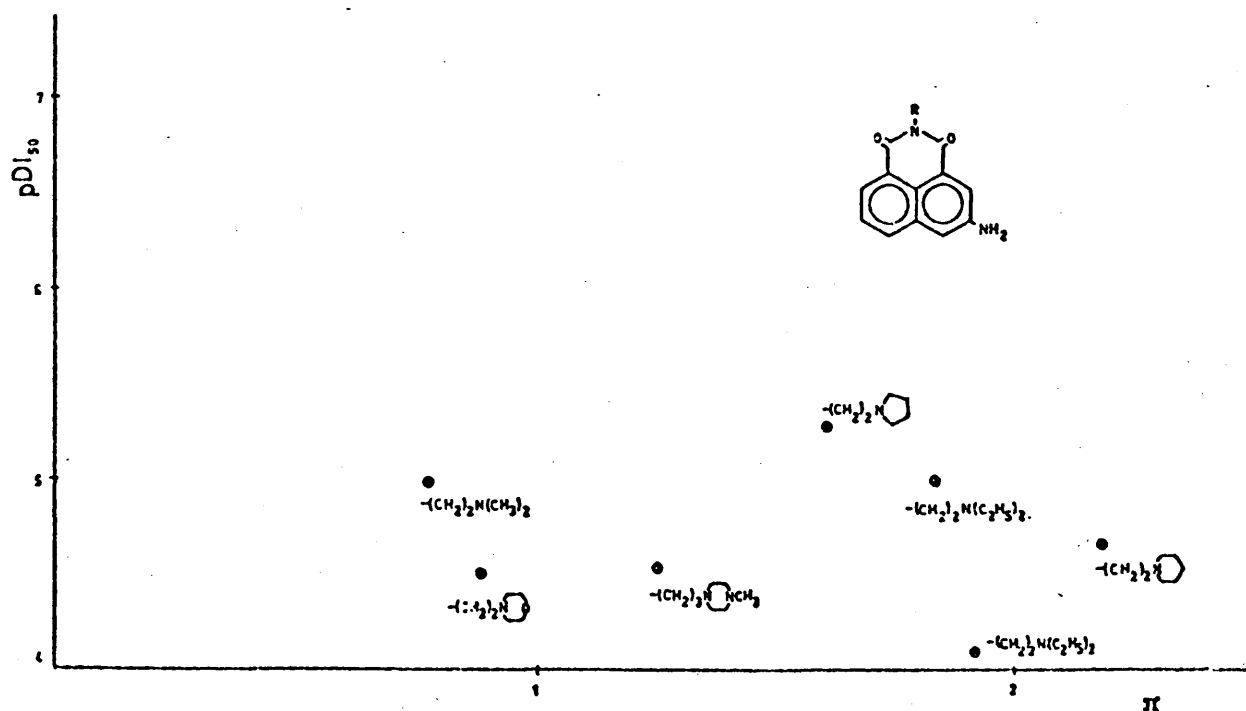


Figura III.3.- Variación de la actividad farmacológica con la constante de lipofilia de Hansch.

La representación gráfica de la actividad farmacológica con el parámetro  $\pi$  de lipofilia (figuras III.2 y III.3, construidas con los datos de las tablas II.1 y III.9) indica que no existe una dependencia de la actividad únicamente con este parámetro, ya que existe una gran dispersión de puntos. Con todo, es probable que dependa linealmente, compensándose la dispersión mediante la inclusión de otro o más parámetros.

En la figura III.2 se aprecia una gran desviación de una hipotética dependencia lineal en el compuesto en el que  $R = (\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$ .

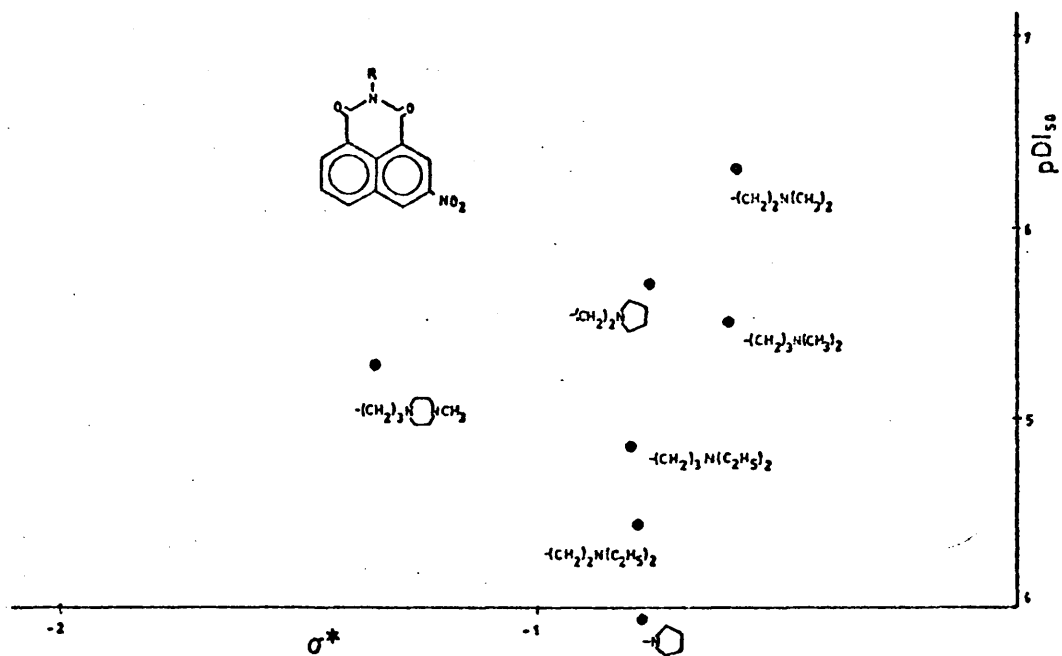


Figura III.4.- Variación de la actividad farmacológica con la constante polar de Taft.

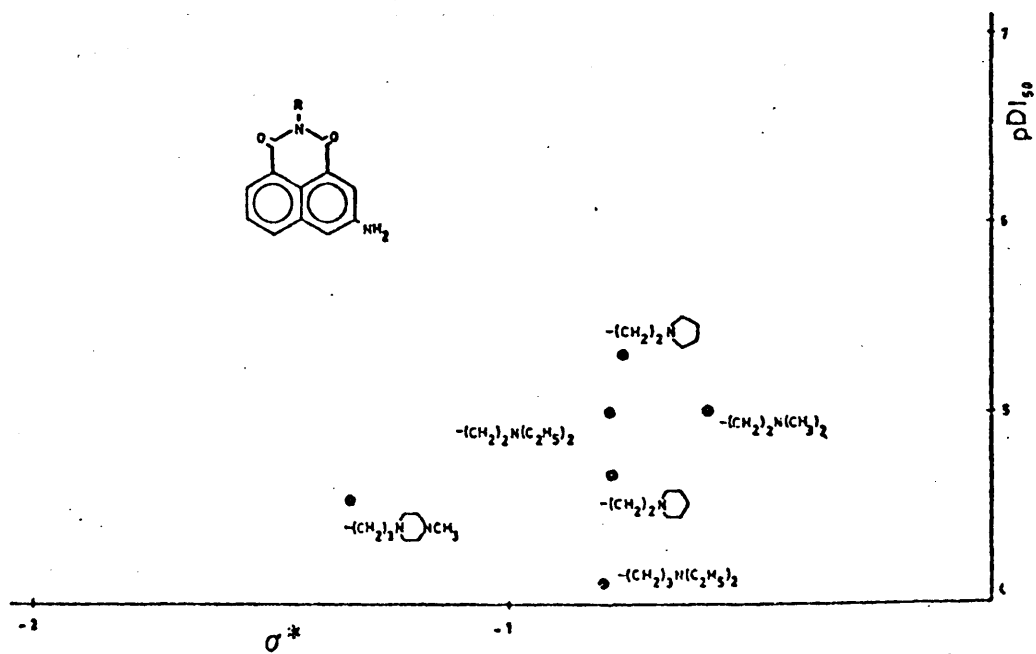


Figura III.5.- Variación de la actividad farmacológica con la constante polar de Taft.

Las figuras III.4 y III.5, construidas con los datos de las tablas II.1 y III.14, muestran una dependencia casi lineal de la actividad farmacológica con la constante polar  $\sigma^*$  de Taft, si se excluye el compuesto con cadena lateral  $R=(CH_2)_3\text{N}\text{---}\text{N-CH}_3$ , para ambas series. Además, la pendiente de estas variaciones es muy acusada, lo que hace suponer que en la ecuación de correlación la contribución de este parámetro será considerable.

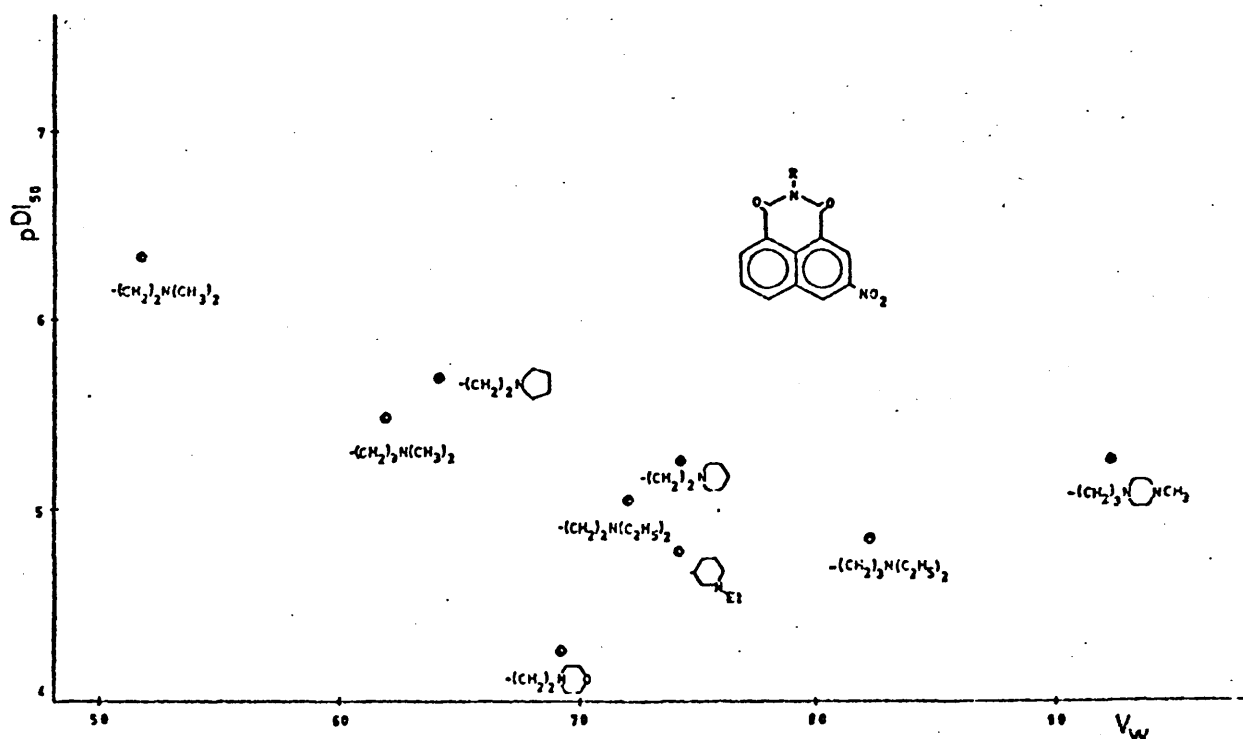


Figura III.6.- Variación de la actividad farmacológica con el volumen de Van der Waals.

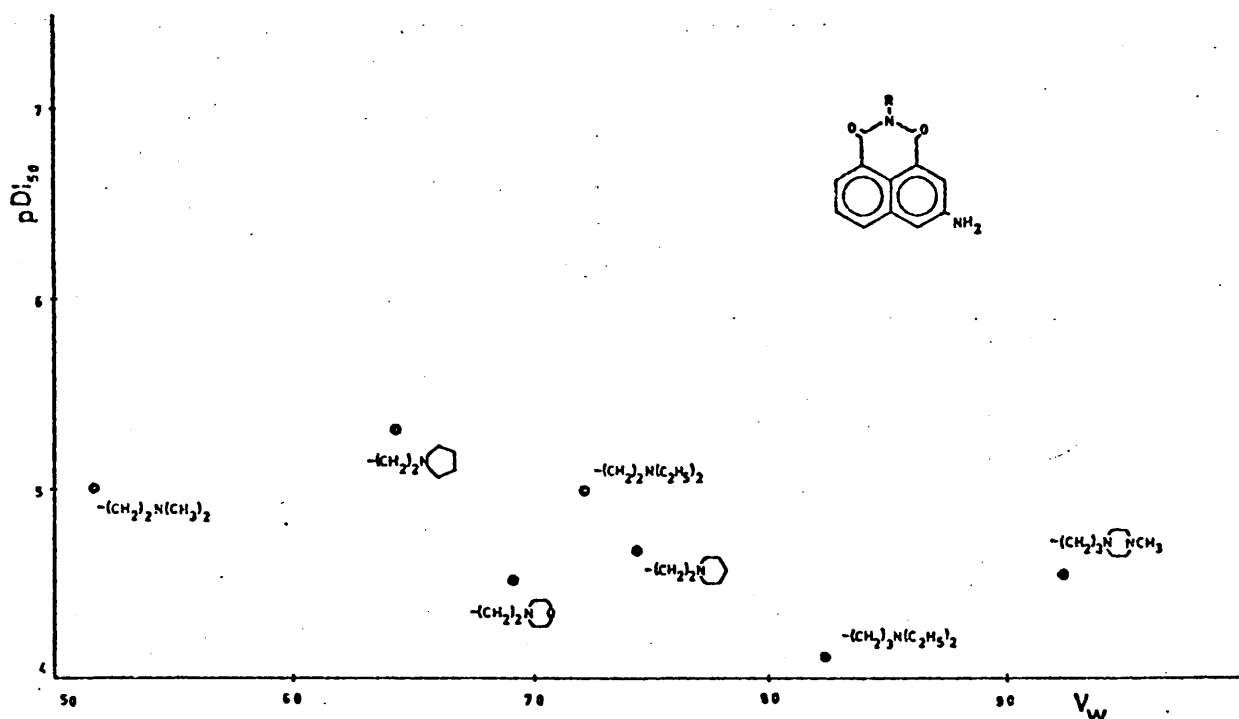




Figura III.7.- Variación de la actividad farmacológica con el volumen de Van der Waals.

La representación de la actividad farmacológica con el volumen de Van der Waals,  $V_w$ , (figuras III.6 y III.7, construidas utilizando los datos de las tablas II.1 y III.18), indica una dependencia lineal si se excluyen los puntos que representan cadenas laterales de  $(CH_2)_2N$  (cyclohexyl) y  $(CH_2)_3N$  (cyclohexyl)- $CH_3$  (figura III.6).

De estas representaciones se puede deducir: a) que la actividad biológica no es una función uniparamétrica, debido a la desviación de los puntos en las figuras anteriores y b) que es ne

cesario excluir los puntos que se desvían para lograr, a ser posible, una correlación lineal. Hay que señalar que los puntos que se apartan de la linealidad son aquellos que corresponden a cadenas laterales con un ciclo con dos heteroátomos:  $(\text{CH}_2)_2$   y  $(\text{CH}_2)_3$    $\text{N}-\text{CH}_3$ .

Todo lo anterior ha inducido a considerar una ecuación de correlación para la cadena lateral R, en la que intervengan los tres parámetros en forma lineal, del tipo:

$$\text{pDI}_{50} = a.V_{\text{WR}} + b.\sigma^* + c.\pi_{\text{R}} + d \quad (75)$$

Con los datos manejados anteriormente se puede construir el siguiente sistema de ecuaciones:

$$5,51 = a.61,92 - b.0,605 + c.0,94 + d \quad (76)$$

$$4,85 = a.82,38 - b.0,805 + c.2,02 + d \quad (77)$$

$$6,32 = a.51,69 - b.0,590 + c.0,86 + d \quad (78)$$

$$5,69 = a.64,13 - b.0,765 + c.1,61 + d \quad (79)$$

$$5,05 = a.72,15 - b.0,790 + c.1,94 + d \quad (80)$$

$$5,25 = a.74,36 - b.0,780 + c.2,18 + d \quad (81)$$

La resolución de este sistema por regresión lineal proporciona las soluciones siguientes:  $a=-0,057$ ;  $b=0,389$ ;  $c=0,288$  y  $d=9,122$ . Por tanto, la ecuación de correlación será:

$$\text{pDI}_{50} = -0,057V_{\text{WR}} + 0,389\sigma^* + 0,288\pi_{\text{R}} + 9,122 \quad (82)$$

$n=6$ ;  $r=0,96$  y  $s=0,13$



donde  $n$  es el número de compuestos ensayados;  $r$ , el coeficiente de correlación y  $s$ , la desviación estandar.

Si se incluye uno de los puntos excluidos, el correspondiente a  $(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N-CH}_3^{(*)}$ , representado por la ecuación de actividad (83), las soluciones del nuevo sistema de ecuaciones suminis-

$$5,28 = a.92,36 - b.1,180 + c.1,25 + d \quad (83)$$

tra la ecuación de correlación siguiente:

$$\text{PDI}_{50} = -0,055V_{\text{WR}} - 1,822\sigma^* - 0,118\pi_{\text{R}} \quad (84)$$

$n=7$ ;  $r=0,96$  y  $s=0,13$

La inclusión de esta nueva ecuación no provoca, pues, una disminución del coeficiente de correlación.

En la tabla III.21 se indica una serie de ecuaciones de correlación para distintos sustituyentes  $X$ . Hay que resaltar que para distintos sustituyentes  $X$  e idéntico número de ensayos  $n$ , se han utilizado las mismas cadenas laterales; es decir, por ejemplo, las ecuaciones de correlación (82) y (88) muestran distinto sustituyente  $X$ ,  $\text{NO}_2$  y  $\text{NH}_2$  respectivamente, el mismo número de parámetros físico-químicos y seis cadenas laterales distintas utilizadas en ambos casos.

---

(\*) No se ha incluido el punto correspondiente a  $(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$ , ya que no se han podido calcular todos los parámetros correspondientes a este grupo.

Tabla III.21. Correlaciones de la cadena lateral

X	ecuación de correlación	n	r	s
NO <sub>2</sub>	$pDI_{50} = -0,057V_{WR} + 0,389\sigma^* + 0,288\pi_R + 9,122$ (82)	6	0,96	0,13
NO <sub>2</sub>	$pDI_{50} = -0,055V_{WR} - 1,822\sigma^* - 0,118\pi_R + 8,024$ (84)	7	0,96	0,13
NO <sub>2</sub>	$pDI_{50} = -0,028V_{WR} + 7,43$ (85)	7	0,74	0,32
NO <sub>2</sub>	$pDI_{50} = 0,767\sigma^* + 6,043$ (86)	7	0,40	0,49
NO <sub>2</sub>	$pDI_{50} = -0,048V_{WR} + 8,804$ (87)	4	0,99..	0,00..
NH <sub>2</sub>	$pDI_{50} = -0,066V_{WR} - 6,133\sigma^* - 0,208\pi_R + 5,169$ (88)	6	0,94	0,13
NH <sub>2</sub>	$pDI_{50} = -0,069V_{WR} - 2,612\sigma^* + 0,438\pi_R + 6,917$ (89)	7	0,92	0,14
NH <sub>2</sub>	$pDI_{50} = -0,030V_{WR} + 6,875$ (90)	4	0,73	0,32
Cl	$pDI_{50} = -0,030V_{WR} + 6,870$ (91)	4	0,55	0,43
Cl	$pDI_{50} = -0,039V_{WR} - 1,162\sigma^* + 0,061\pi_R + 6,875$ (92)	4	0,99..	0,00..
NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$pDI_{50} = 0,010V_{WR} + 3,865$ (93)	4	0,96	0,04
NHCOCH <sub>3</sub>	$pDI_{50} = 0,007V_{WR} - 1,957\sigma^* - 0,655\pi_R + 3,949$ (94)	4	1,00..	0,00..

### III.2.2.2.2.- Parametrización de la actividad debida al sustituyente X

Análogamente a como se ha procedido con la parametrización de la actividad debida a la cadena lateral, se ha tratado de correlacionar la actividad biológica con la naturaleza físico-química del sustituyente X.

Se han utilizado parámetros que caracterizan el mismo tipo de efectos que los supuestos para la cadena lateral: de lipofilia ( $\pi$ ), electrónicos ( $\sigma_m$ ,  $\pi_m$  y  $\rho_m$ ) y estéricos ( $V_w$  y MR).

En primer lugar, se ha considerado la variación de la actividad biológica con cada uno de estos parámetros, eligiéndose dos series de benzo de isoquinoleína-1,3-dionas, en las que se fija  $R=(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , para la primera, y  $R=(CH_2)_2N(CH_2)_4$ , para la segunda.

La variación de la actividad farmacológica con el parámetro de lipofilia  $\pi$  de Hansch (figuras III.8 y III.7, construidas con los datos de las tablas II.1 y III.9) muestra una gran dispersión de puntos. Forzando una dependencia lineal, la variación sería casi paralela al eje de abscisas, con desviaciones importantes para los puntos  $X=NO_2$  y  $X=NHCO_2C_2H_5$ . Dada la naturaleza físico-química distinta de estos dos últimos sustituyentes es de suponer la influencia de otros factores que no sean el ya considerado de lipofilia.

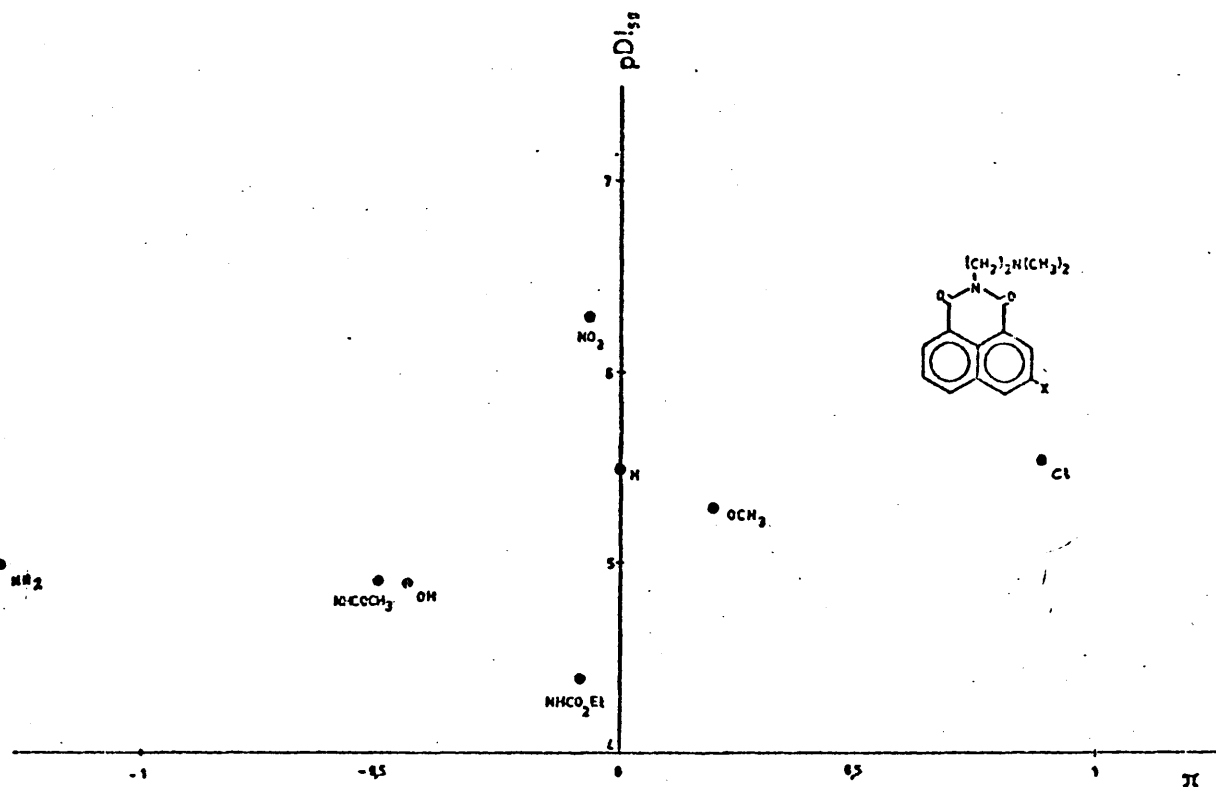


Figura III.8.- Variación de la actividad farmacológica con la constante de lipofilia de Hansch.

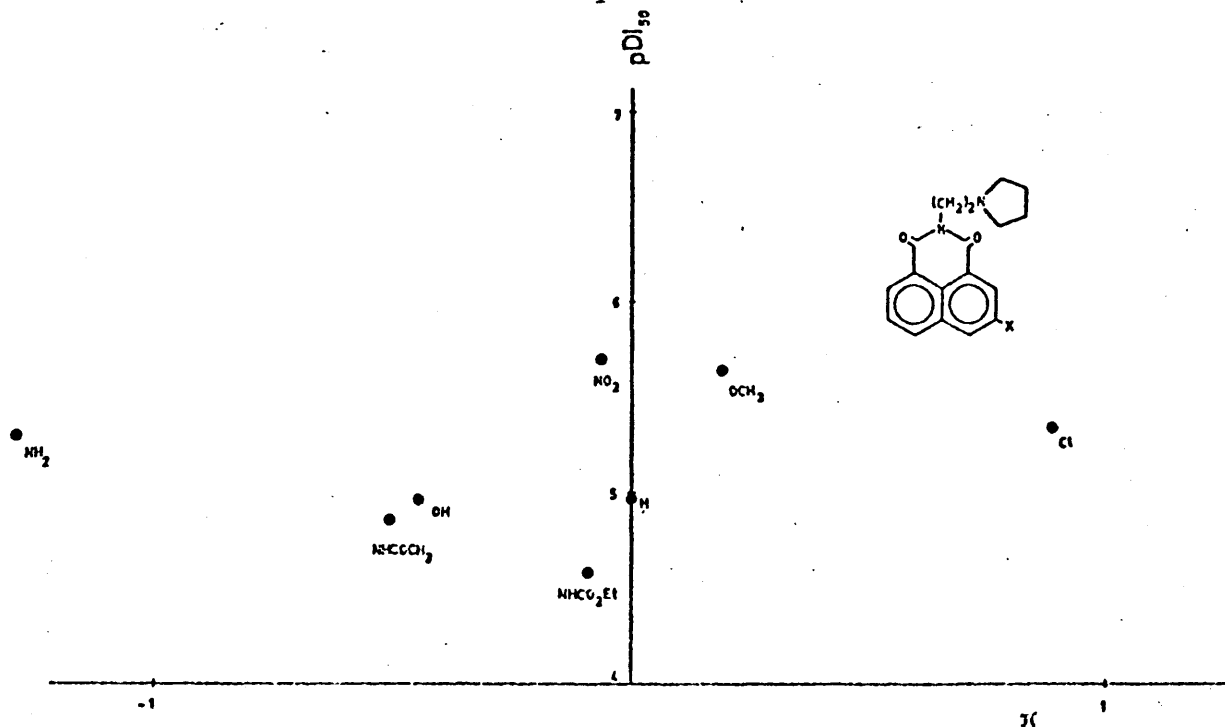


Figura III.9.- Variación de la actividad farmacológica con la constante de lipofilia de Hansch.

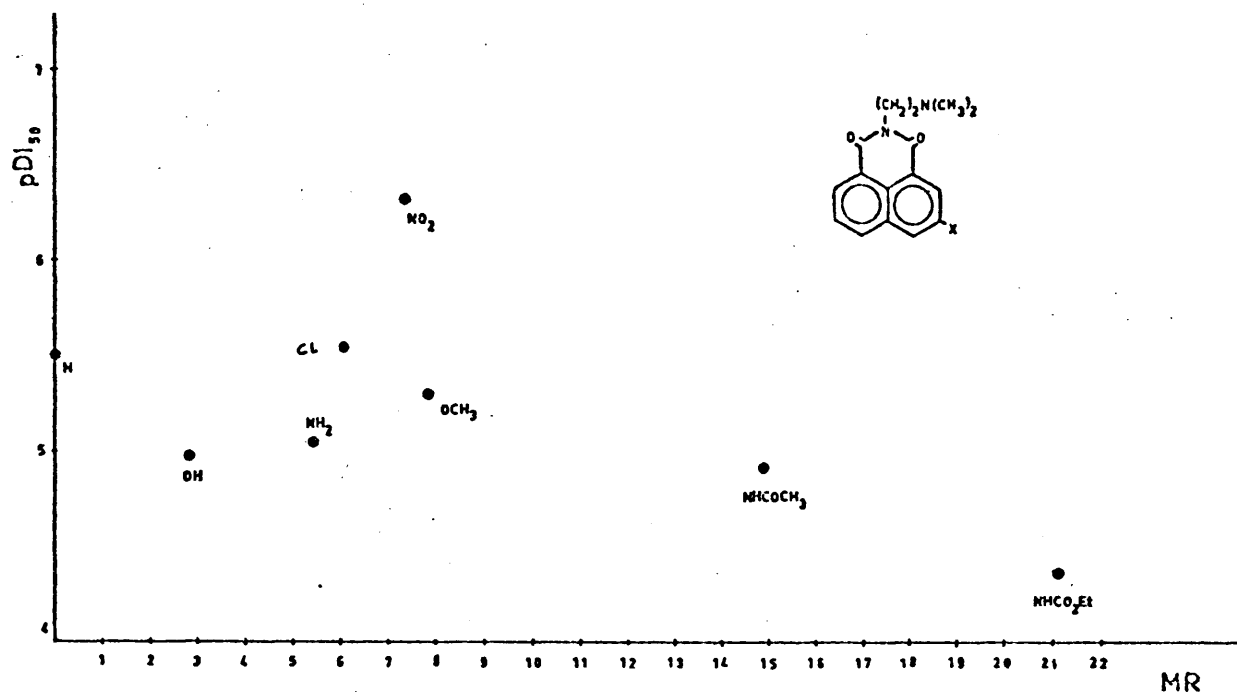


Figura III.10.- Variación de la actividad farmacológica con la refracción molecular MR.

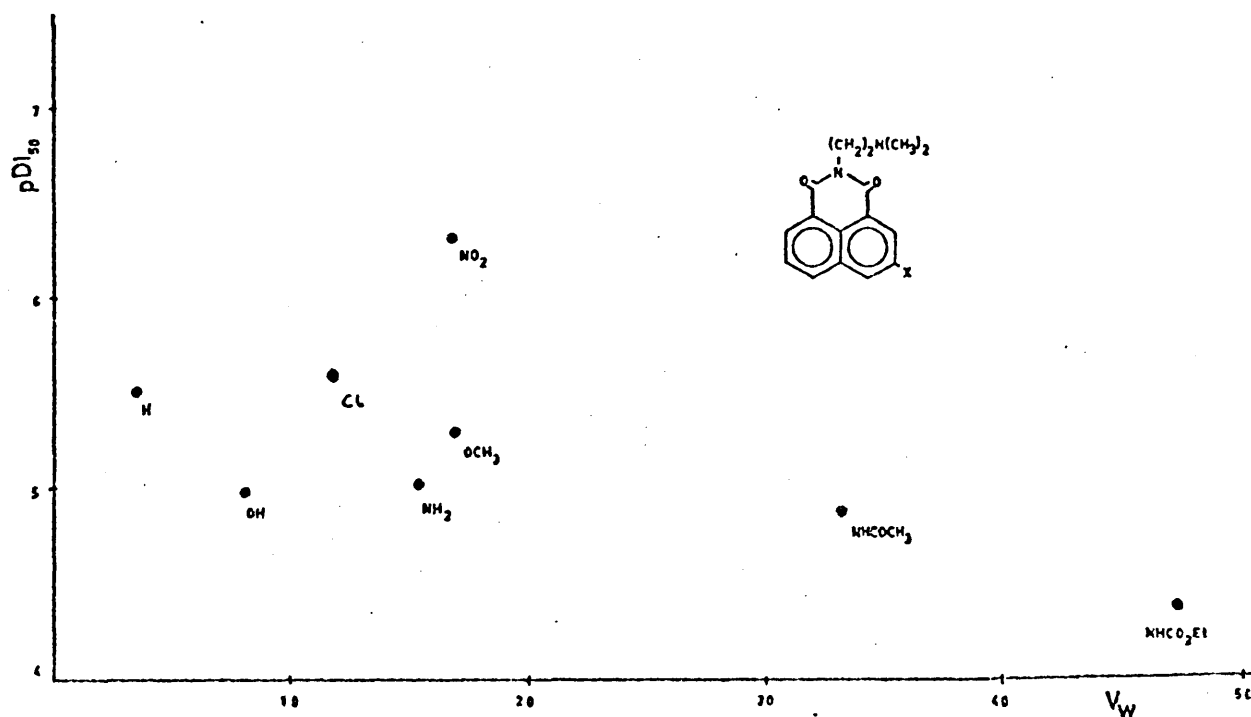


Figura III.11.- Variación de la actividad farmacológica con el volumen de Van der Waals.

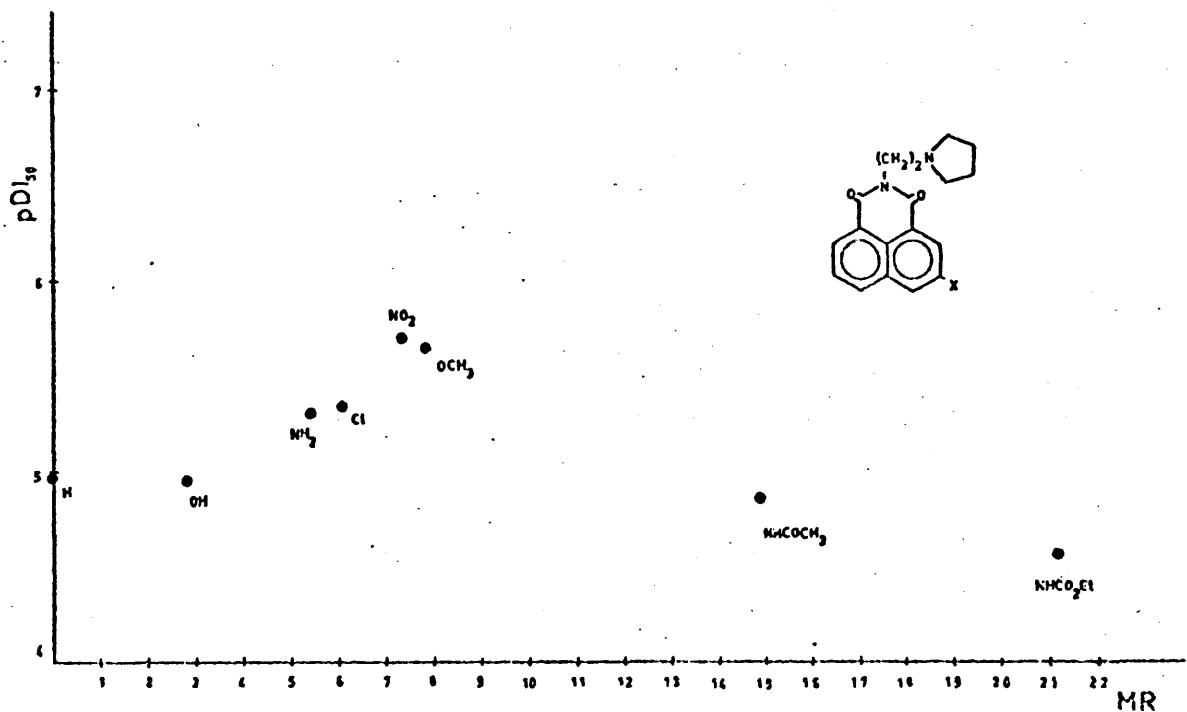


Figura III.12.- Variación de la actividad farmacológica con la refracción molecular MR.

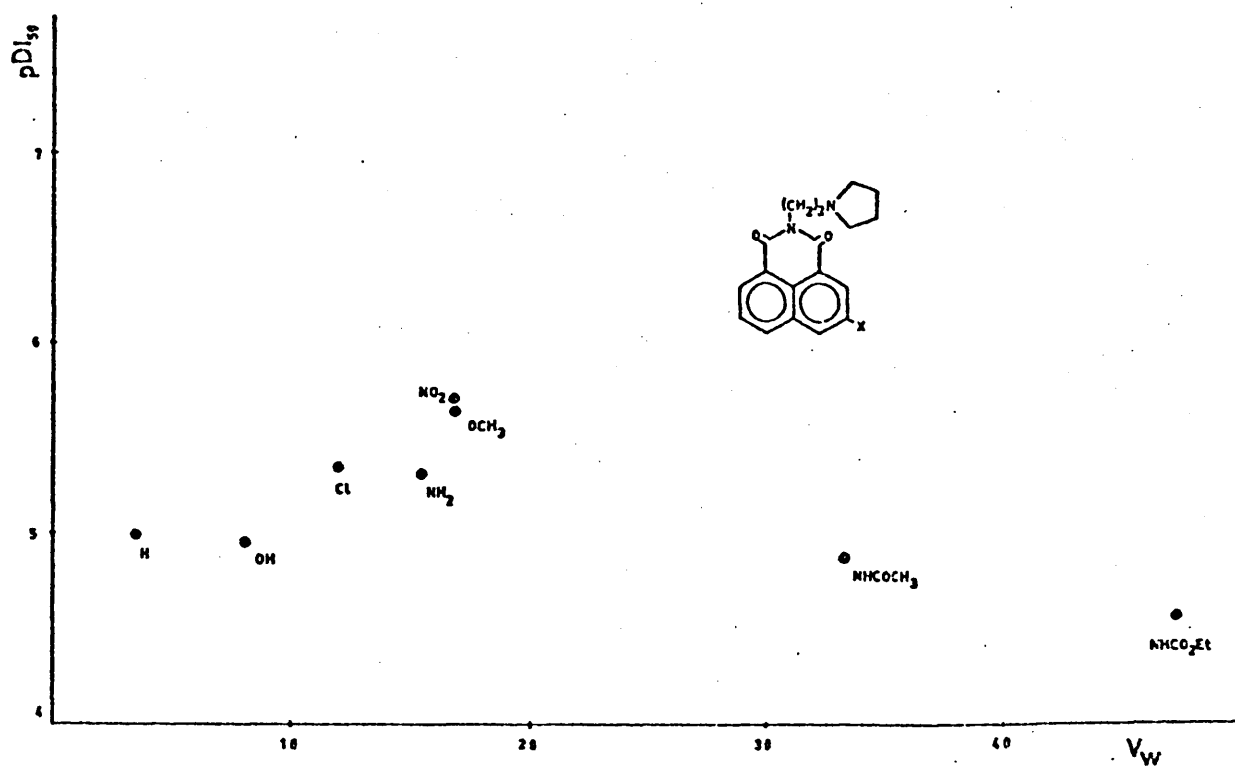


Figura III.13.- Variación de la actividad farmacológica con el volumen de Van der Waals.

La variación de la actividad biológica con los parámetros estéricos  $V_w$  o MR (figuras III.10, 11, 12 y 13, construidas con los datos de las tablas II.1; III.19 y III.20) muestra una similitud acusada para cada una de las dos series,  $R=(CH_2)_2N(CH_3)_2$  y  $R=(CH_2)_2N(CH_2)_4$ . Puede sospecharse una clara dependencia parabólica para la segunda serie y una cierta tendencia a esa misma dependencia para la primera.

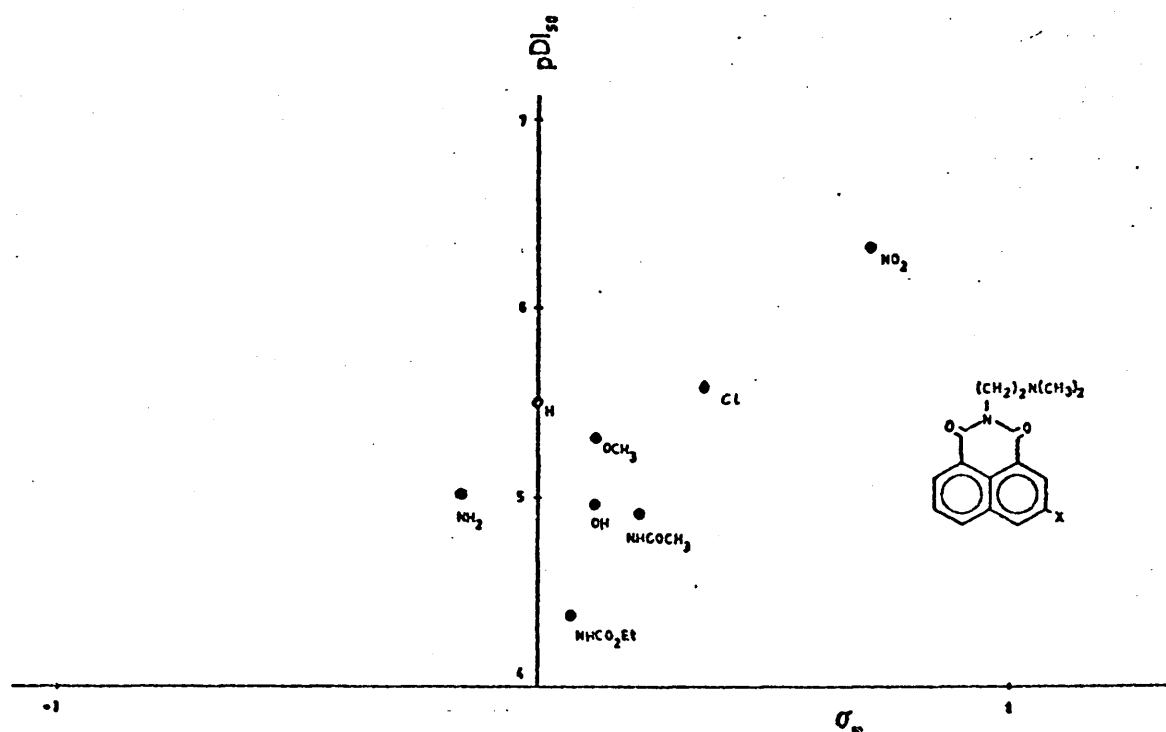


Figura III.14.- Variación de la actividad farmacológica con la constante electrónica de Hammett.

La representación de la actividad biológica frente a la constante electrónica de Hammett (figuras III.14 y III.15, construidas con los datos de las tablas II.1 y III.11) muestra

una dependencia lineal si se excluyen los compuestos en los que

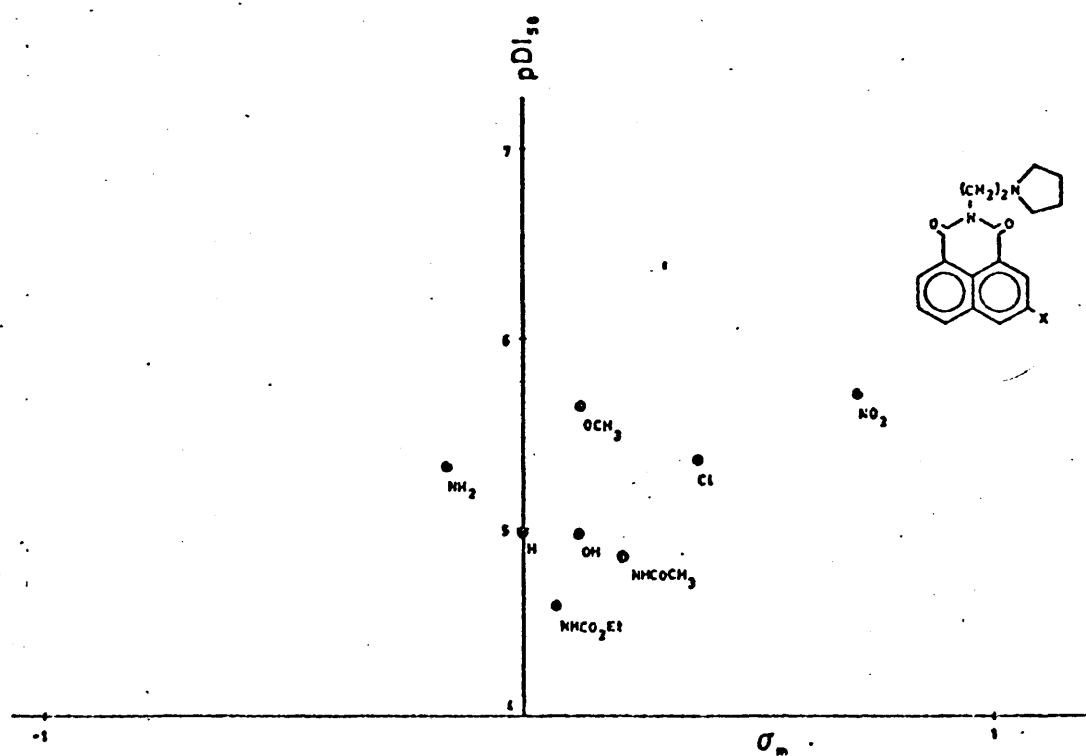


Figura III.15.- Variación de la actividad farmacológica con la constante de Hammett.

X =  $NHCO_2C_2H_5$  y  $NHCOCH_3$ .



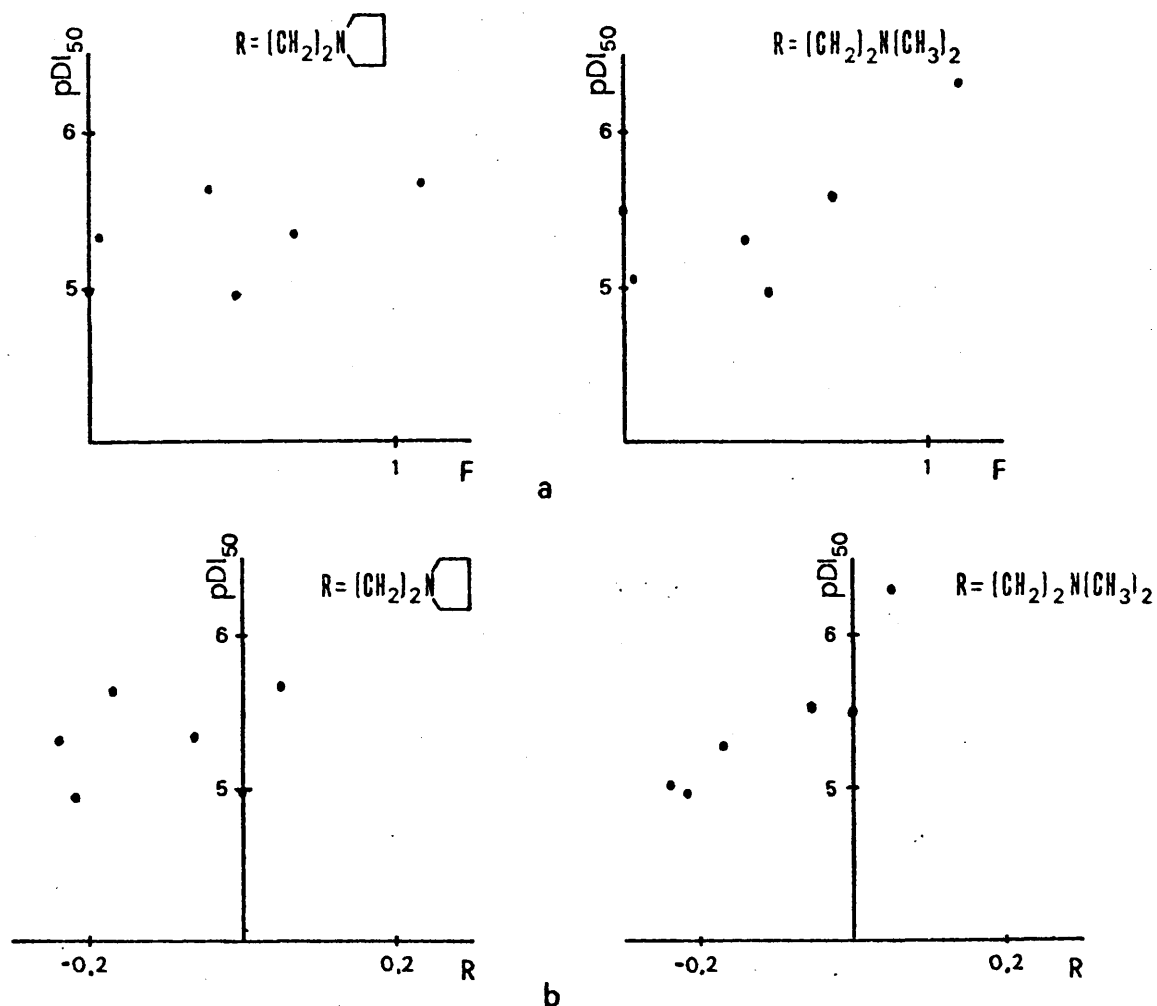


Figura III.16. Variación de la actividad biológica con las constantes de Swain y Lupton; a) constante de campo y b) constante de resonancia.

De las representaciones anteriores se puede deducir que la actividad farmacológica no se puede correlacionar uniparamétricamente con la naturaleza del sustituyente X. De acuerdo con los supuestos arriba indicados se ha elaborado una génesis de la ecuación de correlación, con la misma técnica que para la cadena lateral, representada en la tabla III.22.

Tabla III.22. Ecuaciones de correlación para el sustituyente X

Cadena lateral R	Ecuación	n	r	s
$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	$pDI_{50} = -0,010V_{wX} - 0,046\pi_X + 1,539\sigma_m + 5,269$ (95)	6	0,87	0,21
$(CH_2)_2N(CH_2)_4$	$pDI_{50} = 0,056V_{wX} + 0,005\pi_X + 0,008\sigma_m + 4,684$ (96)	6	0,94	0,09

### III.2.2.2.3.- Parametrización de la molécula completa

Considerando la dependencia paramétrica de la actividad biológica de la cadena lateral R y el sustituyente X, estudiada en las dos últimas secciones, se ha tratado de encontrar una ecuación de correlación en base a tales estudios. Se han incluido en la misma aquellas series de compuestos ( $X = \text{NO}_2, \text{NH}_2, \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{Cl}$  e  $\text{H}$ ) que podrían obedecer a un mismo comportamiento; se han utilizado los parámetros habituales  $V_{\text{WX}}, V_{\text{WR}}, \sigma_{\text{m}}, \sigma^*$  y  $\sum \pi$ , obteniéndose el sistema de ecuaciones de actividad siguiente:

$$5,51 = a.16,80 + b.61,92 - c.0,605 + d.0,71 + e.0,873 + f \quad (97)$$

$$4,85 = a.16,80 + b.82,38 - c.0,805 + d.0,71 + e.1,953 + f \quad (98)$$

$$4,11 = a.10,50 + b.82,38 - c.0,805 - d.0,16 + e.0,723 + f \quad (99)$$

$$5,05 = a.10,50 + b.51,69 - c.0,590 - d.0,16 - e.0,437 + f \quad (100)$$

$$5,02 = a.10,50 + b.72,15 - c.0,790 - d.0,16 + e.0,643 + f \quad (101)$$

$$5,31 = a.10,50 + b.64,13 - c.0,765 - d.0,16 + e.0,313 + f \quad (102)$$

$$5,28 = a.16,80 + b.92,36 - c.1,340 + d.0,71 + e.1,183 + f \quad (103)$$

$$4,55 = a.10,50 + b.92,36 - c.1,340 - d.0,16 - e.0,047 + f \quad (104)$$

$$4,61 = a.10,50 + b.74,36 - c.0,780 - d.0,16 + e.0,883 + f \quad (105)$$

$$5,20 = a.12,00 + b.61,92 - c.0,605 + d.0,37 + e.1,833 + f \quad (106)$$

$$5,34 = a.12,00 + b.64,13 - c.0,765 + d.0,37 + e.2,503 + f \quad (107)$$

$$4,99 = a.12,00 + b.74,36 - c.0,780 + d.0,37 + e.3,073 + f \quad (108)$$

$$5,58 = a.12,00 + b.51,69 - c.0,590 + d.0,37 + e.1,753 + f \quad (109)$$

$$4,98 = a.8,04 + b.51,69 - c.0,590 + d.0,12 + e.0,413 + f \quad (110)$$

$$4,95 = a.8,04 + b.64,13 - c.0,765 + d.0,12 + e.1,163 + f \quad (111)$$

$$5,30 = a.16,87 + b.51,69 - c.0,590 + d.0,12 + e.1,057 + f \quad (112)$$

$$5,64 = a.16,87 + b.64,13 - c.0,765 + d.0,12 + e.1,807 + f \quad (113)$$

$$6,32 = a.16,80 + b.51,69 - c.0,590 + d.0,71 + e.0,793 + f \quad (114)$$

$$5,69 = a.16,80 + b.64,13 - c.0,765 + d.0,71 + e.1,543 + f \quad (115)$$

$$4,99 = a.3,45 + b.64,13 - c.0,765 + d.0,00 + e.1,610 + f \quad (116)$$

$$5,50 = a.3,45 + b.51,69 - c.0,590 + d.0,00 + e.0,860 + f \quad (117)$$

$$5,05 = a.16,80 + b.72,15 - c.0,790 + d.0,71 + e.1,873 + f \quad (118)$$

$$5,25 = a.16,80 + b.74,36 - c.0,780 + d.0,71 + e.2,113 + f \quad (119)$$

Las soluciones de este sistema, obtenidas por regresión multiparamétrica, son  $a=0,026$ ,  $b=-0,047$ ,  $c=-1,691$ ,  $d=0,478$ ,  $e=0,049$  y  $f=6,522$ , siendo la ecuación de correlación

$$\begin{aligned} \text{pDI}_{50} = & 0,026.V_{\text{WX}} - 0,047.V_{\text{WR}} - 1,691.\sigma^* + 0,478.\sigma_m + 0,049.\Sigma r + \\ & + 6,522 \quad n=23, r=0,88 \text{ y } s=0,21 \quad (120) \end{aligned}$$

En la tabla III.23 se indican los valores calculados y predichos de la actividad farmacológica.

Tabla III.23. Valores de  $pDI_{50}$

Prod.	X	Y	n	$pDI_{50}$		$\Delta pDI_{50}$
				obs.	cal.	
1	$NO_2$	$N(CH_3)_2$	3	5,51	5,45	0,06
2	$NO_2$	$N(C_2H_5)_2$	3	4,85	4,88	-0,03
3	$NH_2$	$N(C_2H_5)_2$	3	4,11	4,24	-0,13
4	$NH_2$	$N(CH_3)_2$	2	5,05	5,26	-0,21
8	$NH_2$	$N(C_2H_5)_2$	2	5,02	4,69	0,33
9	$NH_2$	$N(CH_2)_4$	2	5,31	5,01	0,30
10	$NO_2$	$N(CH_2CH_2)_2NCH_3$	3	5,28	5,27	0,01
11	$NH_2$	$N(CH_2CH_2)_2NCH_3$	3	4,55	4,63	-0,08
12	$NH_2$	$N(CH_2)_5$	2	4,61	4,58	0,03
14	Cl	$N(CH_3)_2$	3	5,20	5,21	-0,01
15	Cl	$N(CH_2)_4$	2	5,34	5,41	-0,07
16	Cl	$N(CH_2)_5$	2	4,99	4,98	0,01
17	Cl	$N(CH_3)_2$	2	5,58	5,66	-0,08
18	OH	$N(CH_3)_2$	2	4,98	5,37	-0,39
20	OH	$N(CH_2)_4$	2	4,95	5,12	-0,17
23	$OCH_3$	$N(CH_3)_2$	2	5,30	5,64	-0,34
26	$OCH_3$	$N(CH_2)_4$	2	5,64	5,38	0,26

Tabla III.23 (cont.). Valores de  $pDI_{50}$

Prod.	X	Y	n	$pDI_{50}$		$\Delta pDI_{50}$
				obs.	cal.	
31	$NO_2$	$N(CH_3)_2$	2	6,32	5,90	0,42
32	$NO_2$	$N(CH_2)_4$	2	5,69	5,65	0,04
33	H	$N(CH_2)_4$	2	4,99	4,96	0,03
34	H	$N(CH_3)_2$	2	5,50	5,22	0,28
35	$NO_2$	$N(C_2H_5)_2$	2	5,05	5,33	-0,28
36	$NO_2$	$N(CH_2)_5$	2	5,25	5,22	0,03
p-1	$NH_2$	$N(CH_3)_2$	3	4,77	4,81	-0,04
p-2	OH	$N(C_2H_5)_2$	2	4,80	4,80	0,00

Aplicando a los resultados de la tabla anterior el test "F" de significación estadística, se obtiene un valor teórico del mismo de 12,06. Los valores tabulados son los siguientes:  $F_{5,17}(\alpha=0,05)=2,81$  y  $F_{5,17}(\alpha=0,01)=4,34$ ; por tanto, la correlación es significativa para el 99% de los casos.

Además del alto grado de significación estadística, el modelo muestra un carácter predictivo excelente, como se deduce

de la similitud entre los valores calculados "a priori" y observados de los compuestos p-1 y p-2, no incluidos en el análisis de regresión.

#### **IV.- DISCUSION DE RESULTADOS**



#### IV.1.- Estudio de la relación estructura-actividad

La representación de la actividad biológica ( $\text{pDI}_{50}$ ) frente al volumen del sustituyente X ( $V_{wX}$  ó  $\text{MR}_X$ ) en la posición 5 del esqueleto de benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona (IX), figuras III.10, 11, 12 y 13, muestra una dependencia parabólica, pudiendo deducirse que existe un volumen óptimo del sustituyente X para el cual la actividad farmacológica es máxima; este volumen óptimo está marcado por el tamaño de los grupos  $\text{NO}_2$  y  $\text{OCH}_3$  ( $V_{w\text{NO}_2} = 16,80$  y  $V_{w\text{OCH}_3} = 16,87$  c.c./mol). En un plano especulativo, podría suponerse que el receptor sobre el que actúan estos compuestos contiene una zona de determinados requerimientos estéricos: bien un HUECO donde es posible el ANCLAJE del sustituyente X, bien una zona mayor de interacción de la molécula, siendo el volumen de dicho sustituyente el que seleccionaría el acceso de la molécula a esta zona. En el caso de existencia de un "hueco", en éste cabrían desde el H hasta los grupos  $\text{NO}_2$  y  $\text{OCH}_3$ , que supondrían la máxima ocupación; de acuerdo con esto, parece lógico considerar que el volumen del hueco sea superior al volumen óptimo de ocupación representado por los sustituyentes  $\text{NO}_2$  y  $\text{OCH}_3$ ; es decir, superior a las 16,87 unidades de Van der Waals (c.c./mol). Si, por el contrario, el tamaño del sustituyente X sólo actúa de selector de acceso a una zona de interacción, volúmenes de X superiores al óptimo impedirían éste.

El tratamiento de Free-Wilson, para la serie de compuestos indicada en la tabla III.1, conduce a una correlación estadísticamente no significativa. Este hecho podría tener justificación si los compuestos ensayados no tuviesen el mismo nivel de acción.

El estudio de las correlaciones matemáticas de Hansch-Fujita para las familias de "homólogos" ( $X = \text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{NHCOCH}_3$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{NO}_2$  y  $\text{NH}_2$ ) condujo a las ecuaciones siguientes (tabla III.21):

$$\begin{aligned} - \text{ Para } X = \text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5, \text{ pDI}_{50} &= 0,010V_{\text{WR}} + 3,865 & (93) \\ n=4, r=0,96 \text{ y } s=0,04 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} - \text{ Para } X = \text{NHCOCH}_3, \text{ pDI}_{50} &= 0,007V_{\text{WR}} - 1,957\sigma^* - 0,655\pi_{\text{R}} + \\ &+ 3,949 \quad n=4, r=1 \text{ y } s=0 & (94) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} - \text{ Para } X = \text{Cl}, \text{ pDI}_{50} &= -0,039V_{\text{WR}} - 1,162\sigma^* + 0,061\pi_{\text{R}} + 6,875 & (92) \\ n=4, r=0,99... \text{ y } s=0,00... \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} - \text{ Para } X = \text{NO}_2, \text{ pDI}_{50} &= -0,055V_{\text{WR}} - 1,822\sigma^* - 0,118\pi_{\text{R}} + 8,024 & (84) \\ n=7, r=0,96 \text{ y } s=0,13 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} - \text{ Para } X = \text{NH}_2, \text{ pDI}_{50} &= -0,069V_{\text{WR}} - 2,612\sigma^* + 0,438\pi_{\text{R}} + 6,917 & (89) \end{aligned}$$

En las ecuaciones anteriores se observan los hechos siguientes:

1) Una contribución del mismo signo de la constante  $\sigma^*$  de Taft.

- 2) Una contribución de signo distinto de la constante  $V_{wR}$  en las ecuaciones 84, 89 y 92, respecto a las ecuaciones 93 y 94.
- 3) Una contribución variable (signos + y -) respecto al parámetro  $\pi_R$ .

De lo anteriormente expuesto, y dada la escasa contribución del parámetro  $\pi_R$  a la actividad, parece deducirse que estas series de homólogos obedecen a dos comportamientos diferentes, según el signo del coeficiente del parámetro  $V_{wR}$ :

- A) Para  $X = \text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  y  $\text{NHCOCH}_3$  (ecuaciones de correlación 93 y 94), la actividad farmacológica aumenta al aumentar el volumen de Van der Waals de la cadena lateral R.
- B) Para  $X = \text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$  y  $\text{Cl}$  (ecuaciones de correlación 84, 89 y 92), la actividad biológica disminuye al aumentar el volumen de la cadena lateral R.

Según esto, parece ser que existen dos mecanismos de actuación diferente, determinados por el tamaño del sustituyente -a proximadamente 17 unidades de Van der Waals- que marcaría una frontera entre ambos, por debajo de la cual la cadena lateral tendría un comportamiento completamente distinto al observado para los sustituyentes más voluminosos.

El carácter predictivo del tratamiento de Hansch-Fujita para las series de homólogos con un sustituyente X de volumen in-

ferior al óptimo ( $X = \text{NO}_2, \text{NH}_2, \text{Cl}, \text{OH}, \text{OCH}_3$  e  $\text{H}$ ) apunta de igual modo hacia esta hipótesis (ecuación de correlación 120).

Según lo anteriormente expuesto, se pueden postular dos mecanismos de actuación:

#### Mecanismo 1

Pueden establecerse las consideraciones siguientes acerca de los factores que influyen en este mecanismo:

##### a) Factores de lipofilia

Es enormemente difícil concluir algo acerca de estos factores debido a que la constante  $\pi$  parametriza dos tipos de efectos de lipofilia, cuya consideración por separado no ha sido posible hasta hoy: por una parte los fenómenos de transporte y por otra la tendencia o no hacia zonas lipófilas del receptor. De cualquier forma, una contribución baja y negativa del parámetro de lipofilia podría indicar una escasa afinidad de este tipo de fármacos hacia zonas hidrófilas del receptor y viceversa.

##### b) Factores de polaridad

El carácter negativo de las constantes polares de Taft,  $\sigma^*$ , induce a pensar que la contribución de estos factores a la actividad es positiva, ya que el coeficiente de que van afectadas es negativo; además, lo es en alto grado por la magnitud absoluta del coeficiente. Es decir, estos compuestos tendrán mucha afinidad por las zonas polares del receptor.

Hay que suponer que esta polaridad se manifestará en el heteroátomo de la cadena, que posee un par de electrones no enlazantes. La sustitución isósterica de este heteroátomo de nitrógeno por CH produce una caída drástica de la actividad. Sin embargo, la sustitución del nitrógeno por heteroátomos más polares, como el oxígeno, o de polaridad similar, como el azufre, no produce el aumento de actividad esperado, o el mantenimiento de la misma, sino que los compuestos que resultan son prácticamente inactivos. Cabe deducir, por tanto, que la interacción del extremo de la cadena con el receptor no es de naturaleza electrostática, sino de tipo ácido-base. Esta hipótesis se ve confirmada cuando se introduce un grupo acetilo en el nitrógeno: la disminución de la basicidad en el compuesto correspondiente da lugar a una actividad nula.

Las sustituciones del extremo dimetilamino, para un número óptimo de eslabones de la cadena, por los grupos  $\text{NH}_2$  y  $\text{NHCH}_3$  confirma la anterior suposición de interacción ácido-base; se observa una disminución de actividad del grupo dimetilamino al amino, lo que indicaría que en esta interacción únicamente tienen influencia los efectos inductivos positivos de los sustituyentes metílicos. Este orden de basicidad parece indicar que no se lleva a cabo una protonación del nitrógeno y, por tanto, podría tratarse de una interacción con una zona ácida de Lewis del receptor.

### c) Factores estéricos

Se observa que la longitud óptima de la cadena lateral es de dos unidades metilénicas (figura IV.1).

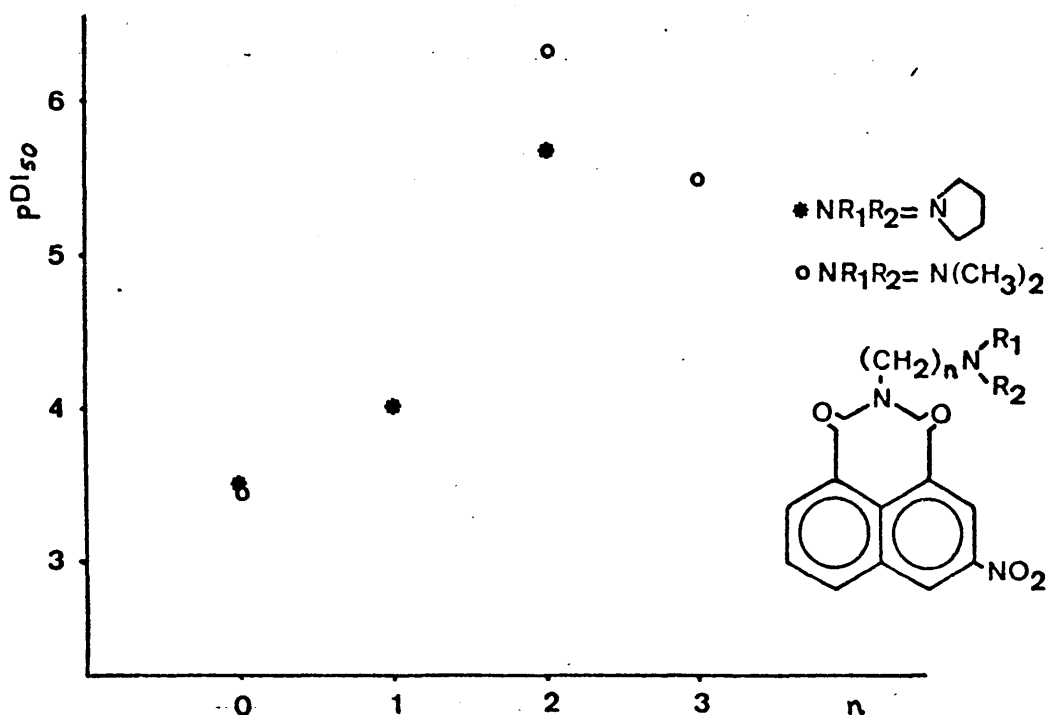


Figura IV.1.- Variación de la actividad biológica con el número de eslabones metilénicos de la cadena lateral R.

Respecto a los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, unidos al nitrógeno del extremo de la cadena, actuarán inhibiendo estéricamente la basicidad. Así los compuestos que tienen en el extremo de la cadena el grupo dimetilamino son más activos que los que poseen el grupo dietilamino, de mayor volumen; esta hipótesis se ve

confirmada al unir las dos unidades etílicas por el final en el grupo pirrolidino, aumentando en este caso la actividad, respecto al dietilamino, al restringir las posibilidades de barrido estérico.

Por otra parte, se observa que la influencia estérica de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  es aún mayor que la del número de eslabones metilénicos de la cadena, toda vez que, al fijar el sustituyente X, compuestos con tres eslabones metilénicos y con una agrupación dimetilamino son más activos que los que poseen una cadena con dos eslabones y un grupo dietilamino. Esto señalaría cualitativamente la enorme importancia de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  en la interacción ácido-base, hecho confirmado cuantitativamente por la alta magnitud del coeficiente que afecta al parámetro  $\sigma^*$  de Taft en la ecuación 120; además, la flexibilidad de la cadena contribuirá a que el nitrógeno alcance el centro ácido de Lewis.

Todas las consideraciones anteriores están resumidas en la ecuación 120, que indicaría el modo de acción de estas series de homólogos:

$$\begin{aligned} \text{pDI}_{50} = & 0,026.V_{\text{WX}} - 0,047.V_{\text{WR}} - 1,691.\sigma^* + 0,478.\sigma_{\text{m}} + 0,049.\sum\pi + \\ & + 6,522 \quad n=23, r=0,88 \text{ y } s=0,21 \end{aligned} \quad (120)$$

Del coeficiente de correlación se desprende que pueden existir otros efectos, fundamentalmente de influencia cuadrática o/y sinérgica (covariación), pero de escasa influencia, toda vez que el posible aumento del mismo no es muy elevado.

## Mecanismo 2

El sustituyente tiene un volumen superior al óptimo; es decir, o bien "no cabe" en el hueco del receptor, o bien impide el acceso de la molécula al centro de interacción. Disminuye la actividad al aumentar el volumen del sustituyente en la posición 5, aumentando al aumentar el volumen de la cadena, contrariamente a lo que ocurre en el mecanismo 1.

Se considera el mecanismo 1 como el más importante, toda vez que en este grupo aparecen los productos de máxima actividad.

Puede concluirse lo siguiente:

- 1<sup>o</sup>) El sustituyente X actúa a modo de SELECTOR DE MECANISMO de ac  
ción (mecanismo 1 o 2).
- 2<sup>o</sup>) La cadena lateral actúa a modo de MODULADOR DE ACTIVIDAD, dentro  
del mecanismo 1.



#### IV.2.- Algunas consideraciones acerca de la naturaleza del receptor

Las consideraciones anteriores inducen a imaginar un receptor farmacológico constituido por las tres zonas fundamentales siguientes:

- Una zona plana, donde el compuesto podría interaccionar por formación de un complejo de transferencia de carga, correspondiente a la parte de benzo[de]isoquinoleína-1,3-diona.
- Una zona de restricción estérica, en la que el sustituyente X actuaría como selector de mecanismo, bien anclándose en un posible hueco del receptor, bien impidiendo el acceso de la molécula a éste.
- Una zona ácida de Lewis con la que interaccionaría el nitrógeno básico del extremo de la cadena.

## **V.- PARTE EXPERIMENTAL**

## V.1.- Síntesis de anhídridos 1,8-naftálicos 3-sustituidos

### V.1.1.- Síntesis del anhídrido 3-amino-1,8-naftálico

9,72 grs. (0,04 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico, disueltos en 250 c.c. de N,N-dimetilformamida, se hidrogenan en presencia de paladio sobre carbón activo al 10% a una presión de 44 p.s.i. (2,9 atms.) y a temperatura ambiente durante tres horas. Al cabo de este tiempo, y después de filtrar el catalizador, se destila el disolvente a presión reducida sin llegar a sequedad, precipitando un sólido amarillo; se filtra éste y se completa la precipitación añadiendo agua sobre el líquido filtrado. En total se recogen 7,9 grs. (93,5% de rendimiento), que se cristalizan de N,N-dimetilformamida/agua, haciéndolo en forma de finas agujas de p.f.=300°C. -sinterizan a 271°C.-, coincidiendo con el descrito en la bibliografía<sup>(128)</sup>.

#### Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_7NO_3$

C: 67,60; H: 3,31; N: 6,57

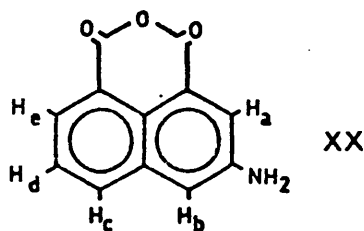
#### Encontrado

C: 67,30; H: 3,36; N: 6,71

Espectro de I.R. (KBr): las bandas más importantes apa

recen a  $3465\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de N-H);  $3360\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de N-H);  $3230\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de NH asociado);  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $1750\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1720\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1625\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de flexión de N-H en amina primaria); 1600, f, 1575, f,  $1510\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C=C);  $1330\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de C-N);  $1280\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de C-N).

Espectro de R.M.N. (DMSO- $d_6$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,00$  (doblete,  $H_a$ ),  $7,40$  (doblete,  $H_b$ ),  $7,90$  (multiplete,  $H_c$ ,  $H_d$  y  $H_e$ ) y  $3,40$  (singlete, 2H amínicos) p.p.m..

La constante de acoplamiento  $J_{H_a-H_b} = 2,7$  c.p.s. (el valor tabulado para dos protones en meta es de 1-3 c.p.s.).

### V.1.2.- Síntesis del anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico

En un tubo de vidrio de unos 200 c.c. de capacidad se introducen 5,89 grs. (0,024 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico y 5,30 grs. (0,026 moles) de pentacloruro de fósforo. Se cierra el tubo y se mantiene durante veinte horas, en baño de aceite, a 190-200°C.; transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se introduce en nitrógeno líquido antes de abrirlo.

Se calienta a vacío para eliminar las sustancias volátiles. El sólido que queda en el fondo se recrystaliza de cloroformo y después de ácido acético glacial, recuperándose 0,9 grs. de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico.

Se elimina el disolvente a presión reducida, sin llegar a sequedad, de la solución clorofórmica, obteniéndose un sólido pardo que se cristaliza de cloroformo/n-pentano, rindiendo unas agujas incoloras de p.f.=122-24°C..

Se puede recuperar más anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico de la solución acética, por precipitación con agua y posterior recrystalización del sólido obtenido de cloroformo/n-pentano. En total se obtienen 4,75 grs. (82% de rendimiento) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico.

Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_5O_3Cl$

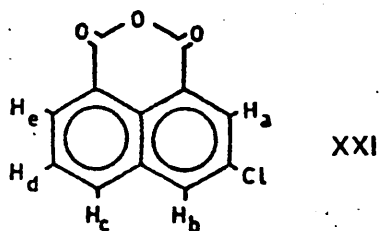
C: 61,96; H: 2,17; Cl: 15,24

Encontrado

C: 61,87; H: 2,37; Cl: 15,77

Espectro de I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $1780\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1735\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1585, f, 1572, f, y  $1505\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $740\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-Cl).

Espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,60$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,30$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $8,65$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,30$  (cuartete,  $\text{H}$ ) y  $7,85$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ) p.p.m..

$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,1$  c.p.s..

### V.1.3.- síntesis del anhídrido 3-hidroxi-1,8-naftálico

En un matraz de dos bocas de 100 c.c. de capacidad, provisto de agitación magnética, baño de hielo y sal y termómetro de baja temperatura, se introducen 2,13 grs. (0,01 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 6,00 grs. de ácido sulfúrico concentrado y 5,00 grs. de hielo picado, iniciándose la agitación. Cuando la temperatura alcanza  $-2^{\circ}\text{C}.$ , se adicionan, gota a gota, 0,7 grs. (0,01 moles) de nitrito sódico en 20 c.c. de agua destilada, variando la temperatura durante la adición entre  $-1$  y  $1^{\circ}\text{C}.$  Se continúa la agitación hasta la formación de una pasta homogénea.

En otro matraz, de tres bocas y de 500 c.c. de capacidad, provisto de agitación mecánica, manta de calefacción, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se calienta a reflujo una mezcla de 20 c.c. de agua destilada y 20 c.c. de ácido sulfúrico concentrado. Cuando comienza la ebullición, se agrega lentamente la pasta homogénea, obtenida en el paso anterior, y se mantiene la agitación durante una hora; en el transcurso de este tiempo se observa un gran desprendimiento de burbujas de nitrógeno. Se deja enfriar y se filtra un sólido marrón, que se recristaliza primero de etanol/agua y después de acetona/agua; se obtienen 1,8 grs. (84% de rendimiento) de unos cristales amarillos de p.f.= $281-83^{\circ}\text{C}.$ , coincidiendo éste con el descrito en la bibliografía para el compuesto obtenido por fusión alcalina del correspondiente derivado sulfonado<sup>(129)</sup>.

Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_6O_4$

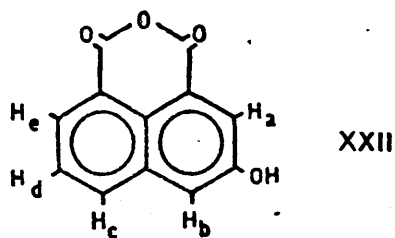
C: 67,29; H: 2,82

Encontrado

C: 67,31; H: 2,92

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3340\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de OH asociado);  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $1760\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1720\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1600, m, 1580, f, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C=C);  $1180\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-O en el grupo fenólico);  $1135\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de flexión de O-H).

Espectro de R.M.N. (DMSO- $d_6$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,05$  (doblete,  $H_a$ ),  $7,75$  (doblete,  $H_b$ ) y  $8,40-7,65$  (multiplete,  $H_c$ ,  $H_d$ ,  $H_e$  e hidrógeno fenólico) p.p.m..

$J_{H_a-H_b} = 2,7$  c.p.s..



#### V.1.4.- Síntesis del anhídrido 3-(N-carbetoxi)amino-1,8-naftálico

En un matraz de tres bocas de 1000 c.c. de capacidad, provisto de agitación mecánica, manta de calefacción, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se disuelven 4,26 grs. (0,02 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico en 350 c.c. de acetona destilada y seca<sup>(130)</sup> y a continuación se agregan 2,76 grs. de carbonato potásico y 2,0 c.c. de cloroformiato de etilo. Se refluje con agitación durante seis horas; se filtra el sólido insoluble en caliente y se elimina el disolvente a presión reducida sin llegar a sequedad, precipitando un sólido amarillo; éste se cristaliza de acetona, obteniéndose 3,0 grs. (53% de rendimiento) de unos finos cristales amarillos de p.f.=243-44°C..

##### Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{11}NO_5$

C: 63,15; H: 3,88; N: 4,91

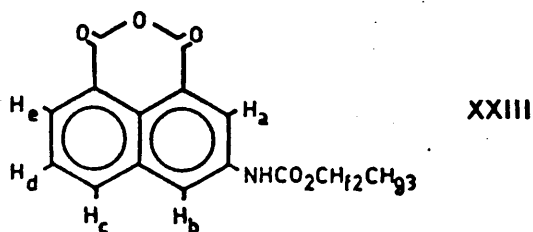
##### Encontrado

C: 63,40; H: 3,88; N: 5,02

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3360\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de N-H); 3080, d, y  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2980\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1770\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1730\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de

tensión simétrica de C=O);  $1720\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de C=O en el grupo carbamato, banda I);  $1600$ , d,  $1580$ , d,  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1550\text{cm}^{-1}$ , f, (combinación de flexión de N-H y de tensión C-N, banda II);  $1300\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-O en el anhídrido);  $1230\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-O en el grupo carbamato).

Espectro de R.M.N. (DMSO- $\text{d}_6$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,65$  (singlete,  $\text{H}_a$  y  $\text{H}_b$ ),  $8,45$  (multiplete,  $\text{H}_c$  y  $\text{H}_e$ ),  $7,85$  (triplete,  $\text{H}_d$ ),  $4,10$  (cuartete,  $2\text{H}_f$ ) y  $1,30$  (triplete,  $3\text{H}_g$ ) p.p.m..

El hidrógeno amídico no aparece en el espectro, quizás debido a que su señal solapa con la correspondiente al dimetilsulfoxido sin deuterar.

#### V.1.5.- Síntesis del anhídrido 3-acetilamino-1,8-naftálico

En un matraz de  $250$  c.c. de capacidad, provisto de agi-

tación magnética, placa de calefacción y refrigerante de reflujo, se introducen 4,5 grs. (0,02 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico y una mezcla de 10 c.c. de cloruro de acetilo y 20 c.c. de anhídrido acético. La suspensión se refluje con agitación durante una hora. La marcha de la reacción puede seguirse por la desaparición paulatina del color del anhídrido 3-amino-1,8-naftálico. Seguidamente se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte sobre hielo picado, neutralizándose con una disolución de bicarbonato sódico al 10%. Se filtra el sólido amarillo y se cristaliza de N,N-dimetilformamida/agua, obteniéndose 3,0 grs. (59% de rendimiento) de unas agujas pardas de p.f. superior a 300°C..

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_9NO_4$

C: 65,88; H: 3,55; N: 5,48

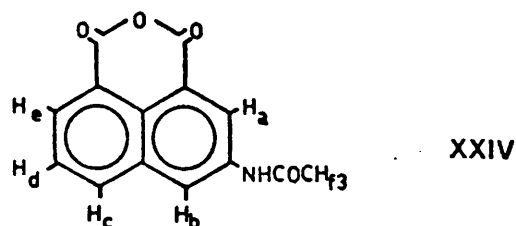
Encontrado

C: 65,97; H: 3,25; N: 5,33

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3250\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de N-H);  $3080$ , m, y  $3010\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2910\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1760\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O en el grupo anhídrido);  $1730\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O en el grupo anhídrido);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de C=O en

el grupo acetamido); 1600, f, 1580, m, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1550\text{cm}^{-1}$ , mf, (combinación de vibración de tensión C-N y de flexión de N-H).

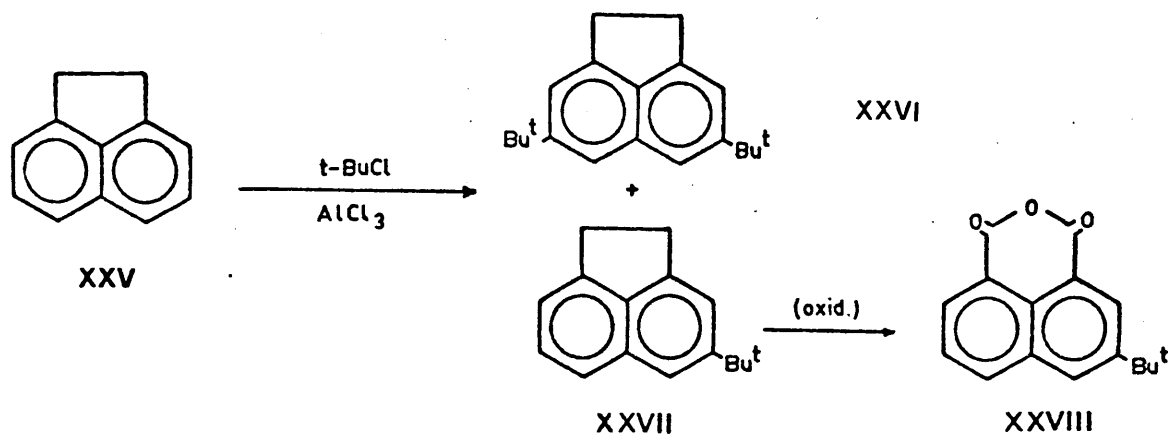
Espectro R.M.N. (DMSO- $d_6$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,85$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,70$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,55$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,40$  (doblete,  $H_c$ ),  $7,90$  (triplete,  $H_d$ ),  $3,30$  (singlete, hidrógeno amídico) y  $2,18$  (singlete,  $3H_f$ ) p.p.m..

$J_{H_a-H_b} = 2,7$  c.p.s..

#### V.1.6.- Síntesis del anhídrido 3-tercbutil-1,8-naftálico (131)



A) Preparación del cloruro de tercbutilo<sup>(130)</sup>:

En un matraz de 250 c.c. de capacidad, provisto de agitación magnética, se introducen 30 grs. (0,40 moles) del alcohol tercbutílico y 100 c.c. de ácido clorhídrico concentrado químicamente puro. Se agita a temperatura ambiente durante una media hora. Se decanta la capa orgánica y se lava varias veces con una solución de bicarbonato sódico al 5% y otras tantas veces con agua. Se seca con cloruro cálcico y se destila, recogiénose la fracción que pasa de 48 a 52°C.; el destilado se redestila sobre pentóxido de fósforo y se recoge la fracción que pasa a 50-51°C., obteniéndose 31 grs. (84% de rendimiento) de cloruro de tercbutilo.

La calidad del producto se controla por la desaparición de la banda de alcohol en el espectro I.R..

B) Alquilación del acenafteno<sup>(131)</sup>:

En un matraz de 500 c.c. de capacidad, provisto de agitación magnética, placa de calefacción y refrigerante de reflujo, se introducen 51,3 grs. (0,33 moles) de acenafteno, 9,0 grs. de cloruro de aluminio, 36,5 c.c. de cloruro de tercbutilo y 200 c.c. de sulfuro de carbono seco y destilado<sup>(130)</sup>. Se agita, a reflujo del disolvente, durante seis horas y, transcurrido ese tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte sobre hielo picado y ácido clorhídrico concentrado, para destruir los complejos de aluminio formados. Se decanta la fase orgánica y se lava va-

rias veces con una disolución de bicarbonato sódico al 5% y después con agua. Se seca con cloruro cálcico y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido de aspecto aceitoso.

La cromatografía G.L., en una columna de U.C.C. a  $190^{\circ}\text{C}.$ , revela la existencia de dos productos de reacción, además de cierta cantidad de acenafteno sin reaccionar. Se destila a vacío (0,7 mm. de mercurio), obteniéndose dos fracciones; la primera de ellas se recoge hasta los  $165^{\circ}\text{C}.$  y la segunda desde esa temperatura hasta  $170^{\circ}\text{C}.$ .

La segunda fracción contiene uno de los productos de reacción prácticamente puro; se recrystaliza dos veces de ácido acético glacial y una vez de metanol, rindiendo 0,1 grs. de unas escamas incoloras de p.f.= $161-63^{\circ}\text{C}.$ (\*).

De la primera fracción se eliminan los componentes más volátiles recogiénolos hasta  $215^{\circ}\text{C}.$ /200 mm. de mercurio. La cromatografía del residuo, en las mismas condiciones que la anterior, muestra una composición 1:1 en los dos productos de reacción. Se recrystaliza dos veces de ácido acético glacial y una vez de metanol, rindiendo 2,0 grs. de unas agujas incoloras de p.f.= $85-87^{\circ}\text{C}.$ .. Este producto, caracterizado por los datos que se relacionan a continuación, es el 4-tercbutil-acenafteno.

---

(\*) Este producto, caracterizado por su análisis y sus espectros I.R. y R.M.N., resultó ser el 4,7-ditercbutil-acenafteno.

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{18}$

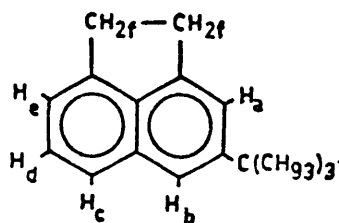
C: 91,37; H: 8,62

Encontrado

C: 90,98; H: 8,58

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3030\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2960, f, 2940, f, 2920, m, 2860, m, y  $2830\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en los fragmentos alifáticos); 1605, f, 1590, d, y  $1490\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C); 1370, f, y  $1360\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de flexión de C-H).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



XXVII

Aparecen señales a  $\delta = 7,5$  (multiplete, 5H aromáticos), 3,4 (singlete,  $4\text{H}_f$ ) y 1,4 (singlete,  $9\text{H}_g$ ) p.p.m..

### c) Oxidación del 4-tercbutil-acenafteno

En un matraz de 100 c.c. de capacidad, provisto de agitación magnética, placa de calefacción y refrigerante de reflujo, se introducen 1,05 grs. (0,005 moles) de 4-tercbutil-acenafteno, 2,67 grs. de dicromato sódico y 30 c.c. de ácido acético glacial y se agita a reflujo durante cuatro horas. Una vez frío, el producto de la reacción se vierte sobre hielo picado y 50 c. c. de ácido clorhídrico concentrado; se deja reposar toda la noche, y se filtra el sólido pardo aparecido. Este se disuelve en una disolución concentrada de hidróxido potásico y se decolora por tratamiento con carbón activo; la disolución clara y transparente que resulta se acidula con ácido clorhídrico concentrado, precipitando un sólido blanco. Por recristalización de ácido acético glacial se obtienen 0,3 grs. (24% de rendimiento) de unas agujas incoloras de p.f.=202°C..

#### Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{14}O_3$

C: 75,57; H: 5,54

Encontrado

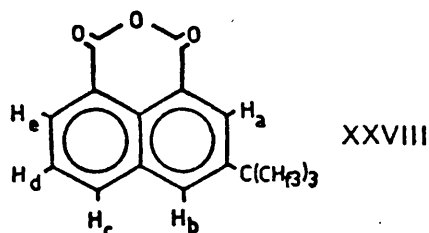
C: 75,66; H: 5,55

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3060\text{cm}^{-1}$ , md, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2960, d, 2900, d, y  $2860\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en



la parte alifática);  $1770\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de  $\text{C}=\text{O}$ );  $1730\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de  $\text{C}=\text{O}$ ); 1595, m, 1580, m, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de  $\text{C}=\text{C}$ ); 1380, d, y  $1370\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de flexión de  $\text{C}-\text{H}$ ).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,8$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,3$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $8,6$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,35$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $7,80$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ) y  $1,5$  (singlete,  $9\text{H}_f$ ) p.p.m..

$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7$  c.p.s., lo que confirma la sustitución en meta del grupo tercbutilo.

#### V.1.7.- Síntesis del anhídrido 3-metoxi-1,8-naftálico <sup>(132)</sup>

En un matraz de tres bocas de 500 c.c. de capacidad, provisto de agitación mecánica, manta de calefacción, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se introducen 5,0 grs. (0,023 moles) de anhídrido 3-hidroxi-1,8-naftálico, 20,0 grs. de carbona

to potásico y 350 c.c. de acetona destilada y seca<sup>(130)</sup>. Se inicia la calefacción con agitación, adicionándose lentamente a continuación 10 c.c. (0,06 moles) de sulfato de dimetilo. Se continúa la agitación con calefacción durante quince horas; transcurrido este tiempo, se concentra el bruto de reacción a presión reducida y se diluye con una solución de 20,0 grs. de hidróxido sódico en 200 c.c. de agua. Se calienta durante una hora, hasta la desaparición del sólido insoluble; se deja enfriar y se acidula con ácido clorhídrico concentrado, precipitando un sólido en forma de agujas amarillentas. Se obtienen 4,5 grs. (85% de rendimiento) de éstas, después de cristalizadas de N,N-dimetilformamida/agua con un p.f.=247-48°C. (bibliografía: 245-46°C.).

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_8O_4$

C: 68,41; H: 3,53

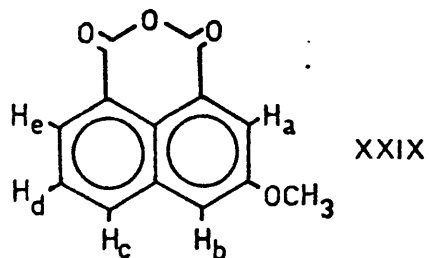
Encontrado

C: 68,70; H: 3,78

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3050\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960$ , d,  $2940\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte saturada);  $1770\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1730\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1595$ , m,  $1575$ , m, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $1260\text{cm}^{-1}$ ,

f, (vibración de tensión de C-O en el grupo metoxi).

Espectro de R.M.N. ( $\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$ ):

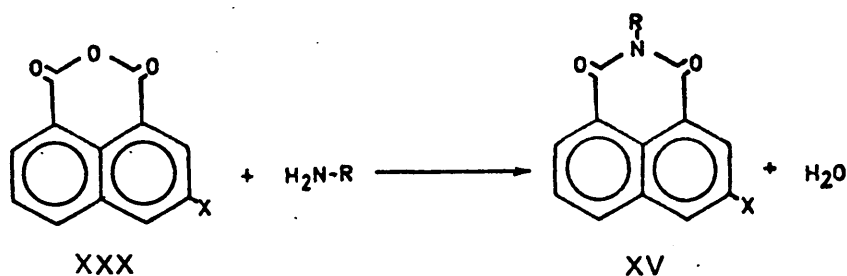


Aparecen señales a  $\delta = 8,40$  (doblete,  $\text{H}_e$ ),  $8,20$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,17$  (doblete,  $\text{H}_c$ ),  $7,65$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $7,63$  (triplete,  $\text{H}_d$ ) y  $4,00$  p.p.m. (singlete,  $3\text{H}$  metílicos).

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,5 \text{ c.p.s.}$$

## V.2.- Síntesis de naftalimidias

La síntesis de las naftalimidias que se relacionan a continuación se realizó, en la mayor parte de los casos, en las condiciones descritas por M. F. Braña y cols.<sup>(1)</sup>: medio etanólico, temperatura ambiente y estequiometría equimolar, mediante el ataque nucleófilo de un agente básico, que suministra la cadena lateral, a los carbonos carbonílicos del correspondiente anhídrido 1,8-naftálico 3-sustituido, de acuerdo con la reacción general siguiente:



En la descripción que sigue se han reseñado únicamente aquellas condiciones que suponen una modificación de las expuestas anteriormente.

V.2.1.- Síntesis de 2-(3-dimetilamino)propil 5-nitro benzo[de]i-  
soquinoleín-1,3-diona

En un matraz erlenmeyer de 100 c.c. de capacidad, provisto de agitación magnética, se agregan 1,02 grs. (0,01 moles) de 3-dimetilamino-propilamina disueltos en 20 c.c. de etanol comercial a una suspensión de 2,43 grs. (0,01 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico en 30 c.c. de etanol comercial y se agita a temperatura ambiente durante tres horas y media. Los reactivos se van disolviendo a medida que progresa la reacción; al cabo de hora y media de comenzar ésta, el medio de reacción es una disolución pardo-rojiza, comenzando instantes después la precipitación de la naftalimida. Se filtra en un büchner un sólido pardo-amarillento, que se recristaliza de etanol, obteniéndose 2,8 grs. (84% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.-99-100°C..

Análisis:

Calculado para  $C_{17}H_{17}N_3O_4$

C: 62,38; H: 5,19; N: 12,84

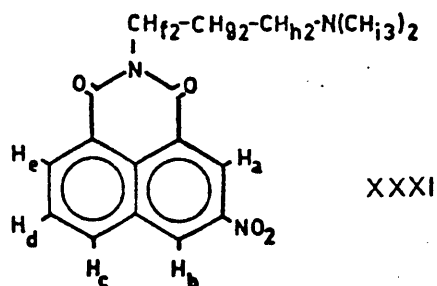
Encontrado

C: 62,11; H: 5,24; N: 12,91

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3080\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);

2960, d, 2940, d, y  $2790\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte saturada);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1655\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1600, m, 1590, m, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1540\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de N-O);  $1345\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de N-O); 800, f, y  $755\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N en nitrocompuestos aromáticos).

Espectro R.M.N. (DMSO- $d_6$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 9,30$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,75$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,60$  (multiplete,  $H$  y  $H_e$ ),  $7,95$  (triplete,  $H_d$ ),  $4,05$  (multiplete,  $2H_f$ ),  $2,45$  (multiplete,  $2H_h$ ),  $2,25$  (singlete,  $6H_i$ ) y  $1,80$  (multiplete,  $2H_g$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

Espectro U.V. (etanol): se aprecian las siguientes bandas:  $217 \text{ nm. } (\epsilon = 282.000)$ ,  $274 \text{ nm. } (\epsilon = 232.000)$  y  $332 \text{ nm. } (\epsilon = 92.000)$ .

V.2.2.- Síntesis de 2-(3-dietilamino)propil 5-nitro benzo[de]i-  
soquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 2,43 grs. (0,01 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico, 1,30 grs. (0,01 moles) de 3-dietilamino-propilamina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de dos horas. Se obtuvieron 3,1 grs. (89% de rendimiento) de unas finas agujas amarillas, que oscurecen con la luz, de p.f.= $105^{\circ}\text{C}$ . (etanol).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

C: 64,21; H: 5,96; N: 11,82

Encontrado

C: 64,44; H: 6,16; N: 12,02

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3080\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960$ , m, y  $2920\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1595\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $1542\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de N-O);  $1345\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $800$ , f, y  $755\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N en nitrocompuestos aromáticos).

Espectro R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>):



Aparecen señales a  $\delta = 9,35$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,80$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,60$  (multiplete,  $H_c$  y  $H_e$ ),  $7,95$  (triplete,  $H_d$ ),  $4,00$  (triplete,  $2H_f$ ),  $2,50$  (multiplete,  $6H_h$ ),  $1,75$  (multiplete,  $2H_g$ ) y  $0,90$  (triplete,  $6H_i$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

Espectro U.V. (etanol): se aprecian las siguientes bandas: 217 nm. ( $\epsilon=27.500$ ), 274 nm. ( $\epsilon=22.290$ ) y 332 nm. ( $\epsilon=8.750$ ).

V.2.3.- Síntesis de 2-[2-(N-morfolín)etil] 5-nitro benzo[de]i-  
soquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 2,43 grs. (0,01 moles) de anhídrido 3-ni  
tro-1,8-naftálico, 1,30 grs. (0,01 moles) de N-(2-aminoetil)mor



folina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de tres horas. Se obtuvieron 2,35 grs. (68,5% de rendimiento) de unas finas agujas amarillas de p.f.=189-90°C. (N,N-dimetilformamida/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{17}N_3O_5$

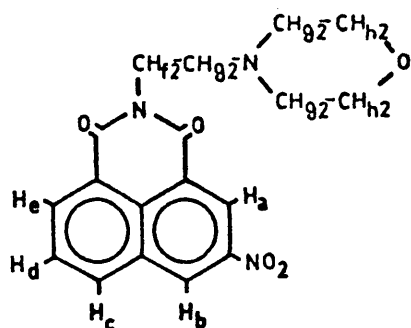
C: 60,84; H: 4,82; N: 11,82

Encontrado

C: 60,76; H: 4,89; N: 12,00

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a 3085, d, 3060, d, y 3020 $cm^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2950, d, y 2850 $cm^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática); 1705 $cm^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O); 1660 $cm^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1600 $cm^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C=C); 1530 $cm^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de N-O); 1340 $cm^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1115 $cm^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-O en el grupo éter); 800, f, y 755 $cm^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N en nitrocompuestos aromáticos).

Espectro R.M.N. ( $CDCl_3$ ):



XVI

Aparecen señales a  $\delta = 9,30$  (doblete,  $H_a$ ),  $9,15$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,80$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,50$  (cuartete,  $H_c$ ),  $8,00$  (cuartete,  $H_d$ ),  $4,40$  (triplete,  $2H_f$ ),  $3,65$  (multiplete,  $4H_h$ ) y  $2,65$  (multiplete,  $6H_g$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

Espectro U.V. (cloroformo): se aprecian las siguientes bandas:  $251 \text{ nm. } (\epsilon=107.000)$  y  $335 \text{ nm. } (\epsilon=47.675)$ .

V.2.4.- Síntesis de 2-[3-(N-etilpiperidin)] 5-nitro benzo[de]i-  
soquinoleín-1,3-diona

Se emplearon  $2,43 \text{ grs. } (0,01 \text{ moles})$  de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico,  $1,28 \text{ grs. } (0,01 \text{ moles})$  de N-etil 3-amino piperidina y  $40 \text{ c.c.}$  de etanol comercial; la temperatura de reacción fue de  $78^\circ\text{C.}$  y el tiempo de ocho horas. Se obtuvieron  $1,31 \text{ grs.}$  (37% de rendimiento) de unas agujas pardas de p.f.= $157-58^\circ\text{C.}$

(N,N-dimetilformamida/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{19}N_3O_4$

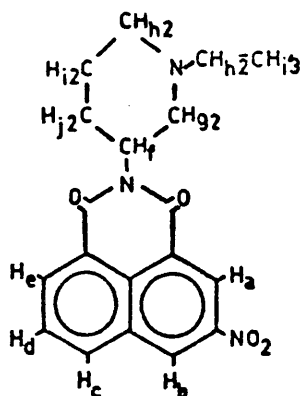
C: 64,57; H: 5,41; N: 11,89

Encontrado

C: 64,30; H: 5,66; N: 11,64

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3080\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960$ , m,  $2925$ , m,  $2800$ , d, y  $2740\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1595$ , f,  $1585$ , m, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $1545\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de N-O);  $1345\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de N-O);  $800$ , f, y  $755\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N en nitrocompuestos aromáticos).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



XXXIII

Aparecen señales a  $\delta = 9,35$  (doblete,  $H_a$ ),  $9,20$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,85$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,50$  (cuartete,  $H_c$ ),  $8,00$  (triplete,  $H_d$ ),  $3,05$  (multiplete,  $H_f$ ),  $2,85$  (doblete,  $2H_g$ ),  $2,50$  (multiplete,  $4H_h$ ),  $1,90$  (multiplete,  $2H_j$ ) y  $1,10$  (triplete distorsionado,  $2H_i$  y  $3H_l$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

Espectro U.V. (cloroformo): se aprecian las siguientes señales:  $277 \text{ nm.}$  ( $\epsilon = 23,500$ ) y  $333 \text{ nm.}$  ( $\epsilon = 9.560$ ).

V.2.5.- Síntesis de 2-[3-(4-metil-1-piperazín)propil] 5-nitro benzo[de]isocuinoleín-1,3-diona

Se emplearon  $2,43 \text{ grs.}$  ( $0,01 \text{ moles}$ ) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico,  $1,57 \text{ grs.}$  ( $0,01 \text{ moles}$ ) de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina y  $40 \text{ c.c.}$  de etanol comercial; la temperatura de reacción fue de  $50^\circ\text{C.}$  y el tiempo de cuatro horas. Se obtuvieron  $2,80 \text{ grs.}$  ( $75\%$  de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f. =  $154-55^\circ\text{C.}$  (etanol/agua).

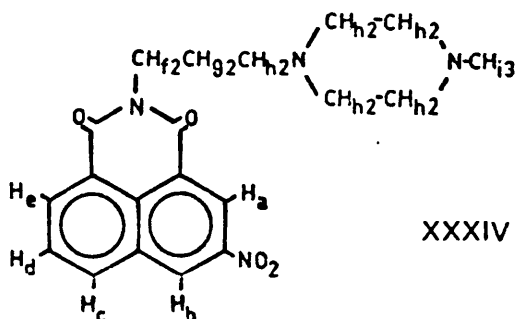
Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$

C:  $62,81$ ; H:  $5,79$ ; N:  $14,65$

C: 62,63; H: 5,60; N: 14,38

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 9,25$  (doblete,  $H_a$ ), 9,10 (doblete,  $H_b$ ), 8,75 (cuartete,  $H_e$ ), 8,40 (cuartete,  $H_c$ ), 7,90 (cuartete,  $H_d$ ), 4,20 (triplete,  $2H_f$ ), 2,35 (multiplete,  $10H_h$ ), 2,05

(singlete,  $3H_i$ ) y 1,85 (multiplete,  $2H_g$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b}=2,7 \text{ c.p.s..}$$

Espectro U.V. (etanol): se aprecian las siguientes bandas: 218 nm. ( $\epsilon=28.300$ ), 274 nm. ( $\epsilon=23.800$ ) y 332 nm. ( $\epsilon=9.525$ ).

V.2.6.- Síntesis de 2-dimetilamino 5-nitro benzo[de]isoquinoleín  
-1,3-diona

Se emplearon 2,43 grs. (0,01 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico, 0,48 grs. (0,01 moles) de N,N-dimetilhidrazina y 50 c.c. de etanol comercial. La temperatura de la reacción fue de  $78^{\circ}\text{C}$ . y el tiempo de diez horas. Se obtuvieron 2,0 grs. (70% de rendimiento) de unas agujas de color pardo de p.f.= $233-34^{\circ}\text{C}$ . (etanol).

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{11}N_3O_4$

C: 58,94; H: 3,88; N: 14,73

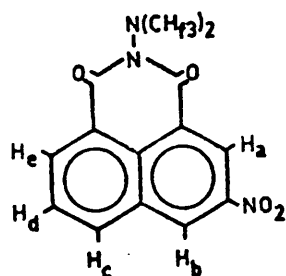
Encontrado

C: 58,73; H: 3,88; N: 14,69

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes apare-

cen a  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2940$ , d, y  $2900\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1710\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1670\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1595\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C=C);  $1540\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de N-O);  $1340\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de N-O);  $790\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N en nitrocompuestos aromáticos).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



XXXV

Aparecen señales a  $\delta = 9,35$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $9,18$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $8,85$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,50$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $8,00$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ) y  $3,03$  (singlete,  $6\text{H}_f$ ) p.p.m..

$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7$  c.p.s..

V.2.7.- Síntesis de 2-(3-dietilamino)propil 5-amino benzo [de]1-  
soquinolefn-1,3-diona

Se emplearon 1,06 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 0,65 grs. (0,005 moles) de 3-dietilamino-propilamina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de la reacción fue de ocho horas. Se obtuvieron 1,3 grs. (81% de rendimiento) de unas agujas de color naranja de p.f.=139-40°C. (cloroformo/n-hexano).

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{23}N_3O_2$

C: 70,12; H: 7,12; N: 12,91

Encontrado

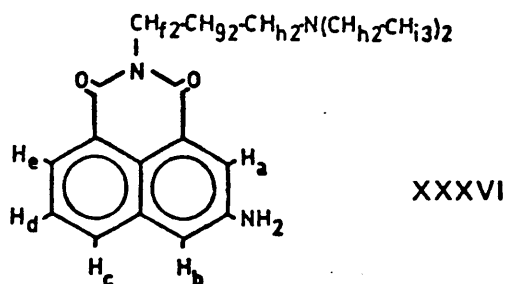
C: 70,06; H: 6,95; N:13,10

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3390\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión asimétrica de N-H en amina primaria);  $3320\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión simétrica de N-H en amina primaria);  $3190\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de NH asociado);  $3030\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2950, m, 2920, d, 2860, d, y  $2820\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1640\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de flexión de



N-H en amina primaria); 1620, f, 1570, m, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $1340\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen las siguientes señales a  $\delta = 8,25$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,00$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $7,85$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $7,55$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ),  $7,25$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $4,20$  (triplete distorsionado,  $2\text{H}_f$  y  $2\text{H}$  amínicos),  $2,55$  (cuartete distorsionado,  $6\text{H}_h$ ),  $1,85$  (quintuplete,  $2\text{H}_g$ ) y  $1,00$  (triplete,  $6\text{H}_i$ ) p.p.m..

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7 \text{ cp.s..}$$

Espectro U.V. (etanol): presenta las siguientes bandas:  $217 \text{ nm. } (\epsilon=28.330)$ ,  $251 \text{ nm. } (\epsilon=25.625)$  y  $344 \text{ nm. } (\epsilon=7.920)$ .

V.2.8.- Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-amino benzo [de] iso-  
quinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,06 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 0,44 grs. (0,005 moles) de 2-dimetilamino-etilamina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de ocho horas. Se obtuvieron 1,33 grs. (82% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.=175-77°C. (cloroformo/n-hexano).

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{17}N_3O_2$

C: 67,87; H: 6,04; N: 14,83

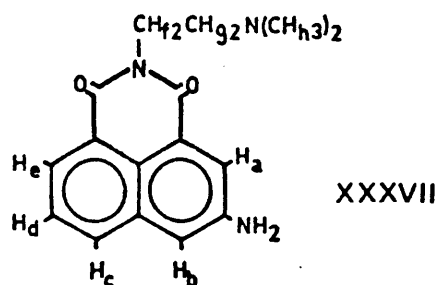
Encontrado

C: 68,03; H: 6,30; N: 15,03

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3460\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión asimétrica de N-H en amina primaria);  $3360\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión simétrica de N-H en amina primaria);  $3220\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de NH asociado);  $3050\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2950, d, 2860, d, 2820, d, y  $2760\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1655\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1645\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de flexión de

N-H en amina primaria); 1615, f, 1590, f, y  $1515\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C=C);  $1340\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N en amina primaria).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,35$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,00$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $7,80$  (doblete distorsionado,  $\text{H}_c$ ),  $7,55$  (doblete distorsionado,  $\text{H}_d$ ),  $7,25$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $4,35$  (triplete distorsionado,  $2\text{H}_f$  y  $2\text{H}$  amínicos),  $2,70$  (triplete,  $2\text{H}_g$ ) y  $2,40$  (singlete,  $6\text{H}_h$ ) p.p.m..

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

Espectro U.V. (etanol): presenta las siguientes bandas:  $217 \text{ nm. } (\epsilon = 300.000)$ ,  $250 \text{ nm. } (\epsilon = 263.635)$  y  $344 \text{ nm. } (\epsilon = 81.820)$ .

V.2.9.- Síntesis de 2-[2-(N-morfolín)etil] 5-amino benzo[de]iso-  
quinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,4 grs. (0,0065 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 0,85 (0,0065 moles) de N-(2-aminoetil)morfolina y 30 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de diez horas. Se obtuvieron 1,6 grs. (76% de rendimiento) de unas agujas pardas de p.f.=236-38°C. (etanol).

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{19}N_3O_3$

C: 66,44; H: 5,88; N: 12,91

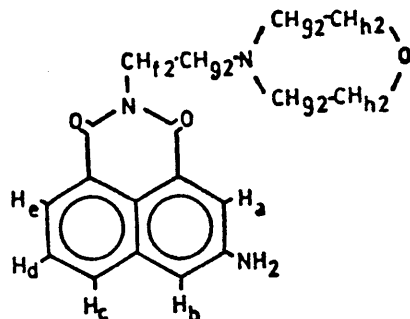
Encontrado

C: 66,31; H: 5,94; N: 13,13

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3440\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión asimétrica de N-H en amina primaria);  $3340\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión simétrica de N-H en amina primaria);  $3220\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de NH asociado);  $3050\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1630\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de flexión de N-H en amina primaria); 1610, f, 1590, f, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1340\text{cm}^{-1}$ , f, (vibra-

ción de tensión de C-N en amina primaria aromática).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



XXXVIII

Aparecen señales a  $\delta = 8,35$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,05$  (doblete,  $H_a$ ),  $7,90$  (doblete,  $H_c$ ),  $7,65$  (triplete,  $H_d$ ),  $7,35$  (doblete,  $H_b$ ),  $4,35$  (multiplete,  $2H_f$  y  $2H$  amínicos),  $3,70$  (triplete,  $4H_h$ ) y  $2,65$  (multiplete,  $6H_g$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s..}$$

Espectro U.V. (cloroformo): presenta las siguientes señales:  $250 \text{ nm. } (\epsilon = 306.000)$ ,  $330 \text{ nm. } (\epsilon = 150.000)$  y  $344 \text{ nm. } (\epsilon = 190.000)$ .

V.2.10.- Síntesis de 2-(2-dietilamino)etil 5-amino benzo [de] iso-  
quinolefn-1,3-diona

Se emplearon 1,06 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 0,58 grs. (0,005 moles) de 2-dietilamino-etil amina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de dos horas. Se obtuvieron 1,22 grs. (83,5% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.=120-22°C. (etanol/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{21}N_3O_2$

C: 69,42; H: 6,79; N: 13,49

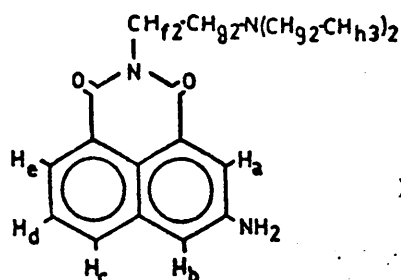
Encontrado

C: 69,77; H: 7,04; N: 13,48

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3440\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión asimétrica de N-H en amina primaria);  $3360\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión simétrica de N-H en amina primaria);  $3320\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de NH asociado);  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1620\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de flexión de N-H en amina primaria); 1600, m, 1580, m,  $1515\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1345\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración

de tensión de C-N).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,30$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,00$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $7,90$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $7,55$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ),  $7,25$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $4,30$  (multiplete,  $2\text{H}_f$  y  $2\text{H}$  amínicos),  $2,70$  (cuartete, distorsionado,  $6\text{H}_g$ ) y  $1,10$  (triplete,  $6\text{H}_h$ ) p.p.m..

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

Espectro U.V. (etanol): presenta las siguientes señales:  $217 \text{ nm. } (\epsilon=281.000)$ ,  $250 \text{ nm. } (\epsilon=240.000)$  y  $344 \text{ nm. } (\epsilon=150.000)$ .

V.2.11.- Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-amino benzo[de]i-  
soquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,06 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 0,57 grs. (0,005 moles) de N-(2-aminoetil)pirrolidina y 40 c.c. de etanol comercial; la temperatura de la reacción fue de 50°C. y el tiempo de ocho horas. Se obtuvieron 1,14 grs. (79% de rendimiento) de unas agujas anaranjadas de p.f.=197-99°C. (etanol).

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{19}N_3O_2$

C: 69,88; H: 6,19; N: 13,58

Encontrado

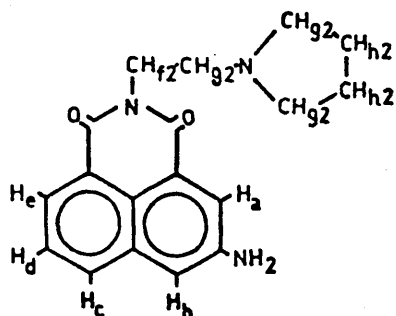
C: 69,62; H: 6,35; N: 13,33

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3400\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de N-H en amina primaria);  $3300\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión simétrica de N-H en amina primaria);  $3160\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de NH asociado);  $3060\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1620\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de flexión de N-H en amina primaria); 1595, f, 1580, f, 1510



$\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $1335\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N).

Espectro R.M.N. ( $\text{DMSO-d}_6$ ):



XL

Aparecen señales a  $\delta = 8,15$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,00$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $7,60$  (multiplete,  $\text{H}_d$  y  $\text{H}_c$ ),  $7,35$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $4,20$  (triplete,  $2\text{H}_f$ ),  $2,55$  (multiplete,  $6\text{H}_g$ ) y  $1,70$  (multiplete,  $4\text{H}_h$ ).p.p.m..

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

Espectro U.V. (cloroformo): presenta las siguientes señales:  $252 \text{ nm. } (\epsilon = 30.000)$ ,  $330 \text{ nm. } (\epsilon = 7.400)$  y  $344 \text{ nm. } (\epsilon = 9.100)$ .

V.2.12.- Síntesis de 2-[3-(4-metil-1-piperazín)propil] 5-amino  
benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,06 (0,005 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 0,79 grs. (0,005 moles) de 1-(3-amino)propil-4-metil-piperazina y 40 c.c. de etanol comercial; la temperatura de la reacción fue de 50°C. y el tiempo de cuatro horas. Se obtuvieron 1,3 grs. (74% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.=153-54°C. (cloroformo/n-pentano).

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{24}N_4O_2$

C: 68,15; H: 6,86; N: 15,29

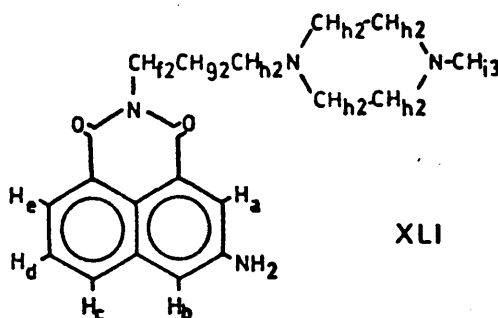
Encontrado

C: 68,01; H: 7,10; N: 15,63

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3420\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión asimétrica de N-H en amina primaria);  $3340\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión simétrica de N-H en amina primaria);  $3230\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de NH asociado);  $3040\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2920\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte saturada);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1615\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de flexión de N-H en amina primaria); 1590, m,

1550, m, y  $1520\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1340\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-N).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,40$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,10$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $7,70$  (multiplete,  $\text{H}_d$  y  $\text{H}_c$ ),  $7,35$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $4,25$  (triplete distorsionado,  $2\text{H}_f$  y  $2\text{H}$  amínicos),  $2,40$  (multiplete,  $10\text{H}_h$ ),  $2,20$  (singlete,  $3\text{H}_i$ ) y  $1,90$  (multiplete,  $2\text{H}_g$ ) p.p.m..

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

#### V.2.13.- Síntesis de 2-[2-(1-piperidín)etil] 5-amino benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,06 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 0,64 grs. (0,005 moles) de 1-(2-aminoetil)piperidina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción

fue de cinco horas. Se obtuvieron 1,20 grs. (74,5% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.=185-86°C. (N,N-dimetilformama mida/agua).

**Análisis:**

Calculado para  $C_{19}H_{21}N_3O_2$

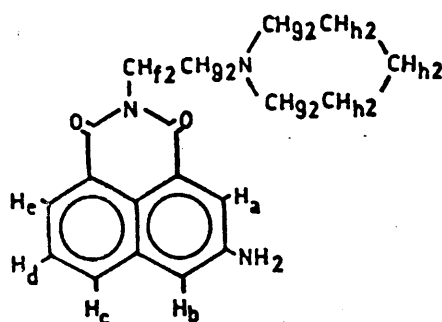
C: 70,56; H: 6,54; N: 13,00

Encontrado

C: 70,74; H: 6,75; N: 12,73

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3440\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión asimétrica de N-H en amina primaria);  $3345\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión simétrica de N-H en amina primaria);  $3220\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de NH asociado);  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2930\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1695\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1620\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de flexión de N-H en amina primaria); 1595, m, 1580, f, y  $1515\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1340\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-N).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



XLII

Aparecen señales a  $\delta = 8,35$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,00$  (doblete,  $H_a$ ),  $7,95$  (cuartete,  $H_c$ ),  $7,60$  (cuartete,  $H_d$ ),  $7,25$  (doblete,  $H_b$ ),  $4,40$  (multiplete,  $2H_f$  y  $2H$  amínicos),  $2,65$  (multiplete,  $6H_g$ ) y  $1,30$  (multiplete,  $6H_h$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

#### V.2.14.- Síntesis de 2-dimetilamino 5-amino benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,06 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-amino-1,8-naftálico, 0,48 grs. (0,010 moles) de N,N-dimetilhidrazina y 100 c.c. de N,N-dimetilformamida; la temperatura de la reacción fue de  $156^{\circ}\text{C}$ . y el tiempo de cinco horas. Se obtuvieron 0,64 grs. (50% de rendimiento) de un sólido amarillo de aspecto pulverulento de p.f. =  $220-22^{\circ}\text{C}$ . (N,N-dimetilformamida/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{13}N_3O_2$

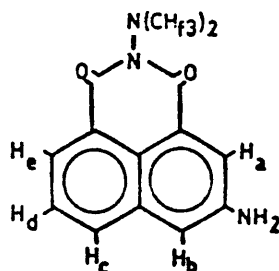
C: 65,87; H: 5,13; N: 16,46

Encontrado

C: 65,56; H: 5,33; N: 16,29

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3440\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión asimétrica de N-H en amina primaria);  $3340\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de N-H en amina primaria);  $3220\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de NH asociado);  $3040\text{cm}^{-1}$ , md, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2940\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1630\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de flexión de N-H en amina primaria); 1610, f, 1590, m, 1570, m, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1330\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



XLIII

Aparecen señales a  $\delta = 8,40$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,15$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,00$  (cuartete,  $H_c$ ),  $7,65$  (cuartete,  $H_d$ ),  $7,35$  (singlete,  $H_b$ ),  $4,30$  (multiplete, 2H amínicos) y  $3,05$  (singlete,  $6H_f$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

V.2.15.- Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-cloro benzo [de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 0,67 grs. (0,003 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico, 0,26 grs. (0,003 moles) de 2-dimetilamino-etilamina y 30 c.c. de etanol comercial; la temperatura de la reacción fue de  $78^{\circ}\text{C}$ . y el tiempo de tres horas. Se obtuvieron 0,15 grs. (20% de rendimiento) de unas finas agujas ligeramente pardas de p.f.= $161-63^{\circ}\text{C}$ . (acetona/agua).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$

C: 62,86; H: 5,89; N: 9,16; Cl: 11,59

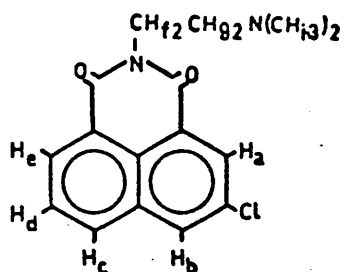
Encontrado

C: 62,65; H: 5,66; N: 9,22; Cl: 11,82

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3060\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta$ , (vibración de tensión de C-H en el anillo);

2810, m, y  $2760\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1695\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1655\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1620, f, 1580, f, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $740\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-Cl).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



XLIV

Aparecen señales a  $\delta = 8,65$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,55$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,20$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $8,15$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $7,80$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ),  $4,30$  (triplete,  $2\text{H}_f$ ),  $2,70$  (triplete,  $2\text{H}_g$ ) y  $2,40$  (singlete,  $6\text{H}_h$ ) p.p.m..

$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7$  c.p.s..



V.2. 16.- Síntesis de 2-[2-(N-morfolín)etil] 5-cloro benzo[de]i-  
soquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,16 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico, 0,65 grs. (0,005 moles) de N-(2-amino)etil-morfolina y 30 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cinco horas. Se obtuvieron 1,07 grs. (67% de rendimiento) de unas agujas ligeramente pardas de p.f.=150-52°C. (acetona/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{17}N_2O_3Cl$

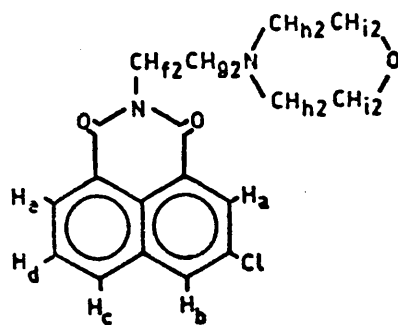
C: 62,72; H: 4,93; N: 8,13; Cl: 10,27

Encontrado

C: 63,02; H: 4,71; N: 8,35; Cl: 10,43

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3050\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2940$ , d,  $2910$ , d, y  $2840\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1615$ , f,  $1585$ , m, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1110\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-O en el grupo éter);  $745\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-Cl).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



XLV

Aparecen señales a  $\delta = 8,65$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,55$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,20$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,15$  (cuartete,  $H_c$ ),  $7,80$  (cuartete,  $H_d$ ),  $4,35$  (triplete,  $2H_f$ ),  $3,70$  (multiplete,  $4H_i$ ) y  $2,65$  (multiplete,  $2H_g$  y  $4H_h$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

V.2.17.- Síntesis de 2-[2-(1-piperidín)etil] 5-cloro benzo [de] i-soquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,16 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico, 0,64 grs. (0,005 moles) de 1-(2-aminoetil)piperidina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cinco horas. Se obtuvieron 0,35 (20% de rendimiento) de unas finas agujas incoloras de p.f.= $137^{\circ}\text{C}$ . (acetona/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{19}N_2O_2Cl$

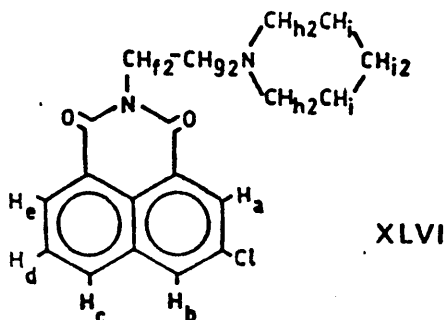
C: 66,58; H: 5,54; N: 8,17; Cl: 10,33

Encontrado

C: 66,30; H: 5,27; N: 8,23; Cl: 10,54

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3050\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2920$ , m,  $2840$ , d, y  $2800\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1695\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1655\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1615$ , m,  $1580$ , m, y  $1495\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $740\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-Cl).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,65$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,55$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,20$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $8,15$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $7,80$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ),  $4,40$  (triplete,  $2\text{H}_f$ ),  $2,70$  (triplete distorsionado,  $2\text{H}_g$ ),  $2,60$  (triplete distorsionado,  $4\text{H}_h$ ) y  $1,50$  (multiplete,  $6\text{H}_i$ ) p.p.m..

$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7$  c.p.s..

V.2.18.- Síntesis de 2-(3-dimetilamino)propil 5-cloro benzo[de]i-  
soquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,16 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico, 0,51 grs. (0,005 moles) de 3-dimetilamino-propilamina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de la reacción fue de doce horas. Se obtuvieron 0,3 grs. (25% de rendimiento) de unas finas agujas incoloras de p.f.=75-76 (acetona/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{17}H_{17}N_2O_2Cl$

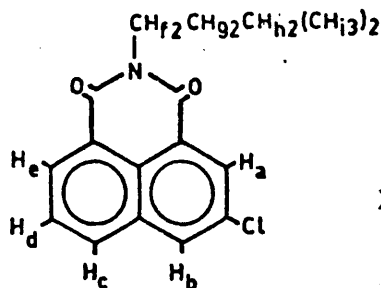
C: 64,47; H: 5,37; N: 8,84; Cl: 11,18

Encontrado

C: 64,14; H: 5,11; N: 9,04; Cl: 11,24

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2940$ , d,  $2850$ , d, y  $2760\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte saturada);  $1720$ , mf, y  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1670$ , mf, y  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1570$ , m, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $740\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-Cl).

Espectro R.M.N. ( $CDCl_3$ ):



XLVII

Aparecen señales a  $\delta = 8,60$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,50$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,15$  (cuartete,  $H_c$ ),  $8,10$  (doblete,  $H_b$ ),  $7,80$  (cuartete,  $H_d$ ),  $4,25$  (triplete,  $2H_f$ ),  $2,40$  (multiplete,  $2H_h$ ),  $2,25$  (singlete,  $6H_i$ ) y  $1,90$  (multiplete,  $2H_g$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

V.2.19.- síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-cloro benzo [de] isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,16 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-cloro-1,8-naftálico, 0,57 grs. (0,005 moles) de N-(2-aminoetil)-pirrolidina y 30 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cuatro horas. Se obtuvieron 0,4 grs. (20% de rendimiento) de unas agujas incoloras de p.f.= $173-74^{\circ}\text{C}$ . (acetona/agua).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

V.2.20.- Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-hidroxi benzo[de]i-  
soquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,07 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-hidroxi-1,8-naftálico, 0,44 grs. (0,005 moles) de 2-dimetilamino-etilamina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de dos horas. Se obtuvieron 0,88 grs. (62% de rendimiento) de unas agujas anaranjadas de p.f.=213-15°C. (agua/N,N-dimetilformamida).

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{16}N_2O_3$

C: 67,58; H: 5,67; N: 9,85

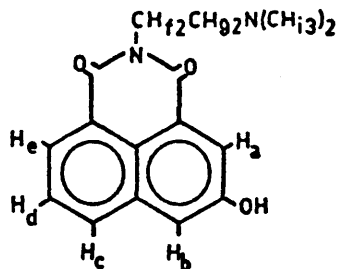
Encontrado

C: 67,44; H: 5,45; N: 9,87

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3050\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2950$ , m,  $2800$ , m, y  $2760\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática); banda ancha y débil de  $2500$  a  $3100\text{cm}^{-1}$ , (vibración de tensión de N-H en un grupo amonio terciario, formado por la asociación hidroxilo fenólico-amina terciaria, fig. V.1);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1615$ , f,  $1590$ , f, y  $1580\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C=C);  $1155\text{cm}^{-1}$ , f, (vibra-

ción de tensión de C-O en el grupo fenólico).

Espectro R.M.N. ( $F_3C-COOH$ ):



XLIX

Aparecen señales a  $\delta = 8,65$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,50$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,35$  (singlete,  $H_c$ ),  $8,00$  (doblete,  $H_b$ ),  $7,95$  (triplete,  $H_d$ ),  $4,85$  (triplete distorsionado,  $2H_f$ ),  $3,85$  (triplete distorsionado,  $2H_g$ ) y  $3,30$  (doblete,  $6H_h$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

V.2.21.- Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-hidroxibenzo[de]isoquinoleína-1,3-diona

Se emplearon 1,07 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-hidroxi-1,8-naftálico, 0,57 grs. (0,005 moles) de N-(2-aminoetil)pirrolidina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de nueve horas. Se obtuvieron 1,3 grs. (81% de rendimiento) de unos cristales amarillos de p.f. =  $212-13^{\circ}C$ . (agua/N,N-dimetil-



formamida).

**Análisis:**

Calculado para  $C_{18}H_{18}N_2O_3$

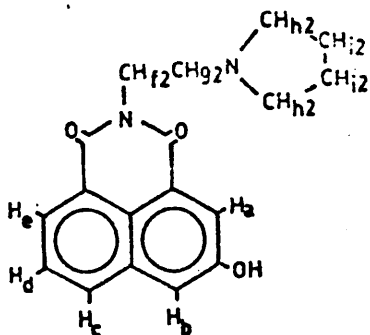
C: 69,65; H: 5,84; N: 9,02

## Encontrado

C: 69,48; H: 5,78; N: 8,99

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3300\text{cm}^{-1}$ , md, (vibración de tensión de OH asociado);  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960$ , m,  $2880$ , d, y  $2800\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática); banda ancha y débil de  $2500$  a  $3100\text{cm}^{-1}$ , (vibración de tensión de N-H en un grupo amonio terciario, fig. V.1);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1620$ , f,  $1595$ , f, y  $1580\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C=C);  $1160\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-O en el grupo fenólico).

Espectro R.M.N. ( $\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,65$  (doblete,  $H_e$ ),  $8,45$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,35$  (singlete,  $H_c$ ),  $8,00$  (doblete,  $H_b$ ),  $7,90$  (tripleto,  $H_d$ ),  $4,85$  (tripleto distorsionado,  $2H_f$ ),  $3,90$  (multiplete,  $2H_g$ ),  $3,40$  (multiplete,  $4H_h$ ) y  $2,35$  (quintuplete,  $4H_i$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

V.2.22.- Síntesis de 2-[2-(N-morfolín)etil] 5-hidroxi benzo [de] isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon  $1,48$  ( $0,007$  moles) de anhídrido 3-hidroxi-1,8-naftálico,  $0,91$  grs. ( $0,007$  moles) de N-(2-aminoetil)morfolina y  $30$  c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cinco horas. Se obtuvieron  $0,63$  grs. ( $27\%$  de rendimiento) de unos cristales pardo-anaranjados de p.f. =  $200-02^\circ\text{C}$ . (N,N-dimetilformamida/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{18}N_2O_4$

C:  $66,24$ ; H:  $5,55$ ; N:  $8,58$

Encontrado

C:  $65,96$ ; H:  $5,46$ ; N:  $8,34$

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3350\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de O-H asociado);  $3060$

$\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2940, m, y  $2840\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática); banda ancha y débil de 2450 a  $3100\text{cm}^{-1}$ , (vibración de tensión de N-H en un grupo amonio terciario, debido a la asociación intermolecular entre el grupo fenólico y la amina terciaria, fig. V.1);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1625, f, 1580, f, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $1140\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-O en el grupo fenólico);  $1105\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-O-C).

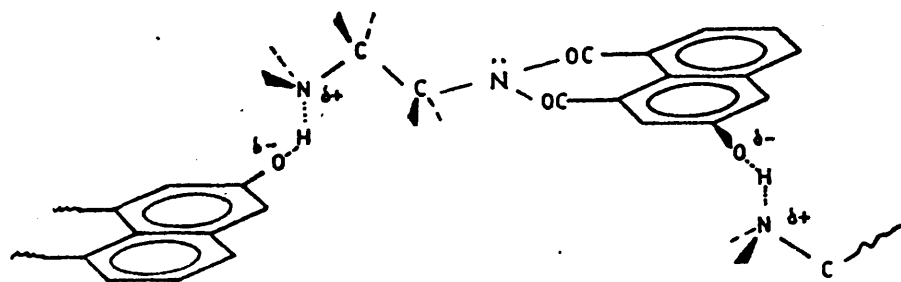


Figura V.1. La asociación intermolecular entre el hidrógeno fenólico y el nitrógeno amínico provoca a) una notable disminución, o anulación, de la banda correspondiente a la vibración de tensión de O-H y b) la aparición de la banda correspondiente a la vibración de tensión de N-H en un grupo amonio.

Espectro R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>):



Aparecen señales a  $\delta = 8,30$  (singlete,  $H_e$ ),  $8,20$  (doblete,  $H_c$ ),  $8,05$  (doblete,  $H_a$ ),  $7,70$  (triplete,  $H_d$ ),  $7,65$  (doblete,  $H_b$ ),  $4,20$  (triplete,  $2H_f$ ),  $3,60$  (triplete,  $4H_i$ ),  $2,60$  (multiplete,  $2H_g$ ) y  $2,55$  (multiplete,  $4H_h$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

V.2.23.- Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-metoxi benzo [de]  
isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 0,62 grs. (0,003 moles) de anhídrido 3-metoxi-1,8-naftálico, 0,22 grs. (0,003 moles) de 2-dimetilamino etilamina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de diez horas. Se obtuvieron 0,6 grs. (68% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.=112-14°C. (etanol/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{17}H_{18}N_2O_3$

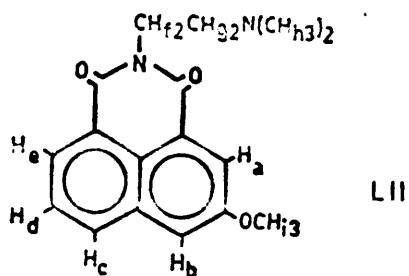
C: 68,19; H: 5,80; N: 9,20

Encontrado

C: 68,43; H: 6,08; N: 9,39

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2950$ , m,  $2940$ , m,  $2810$ , f,  $2795$ , f, y  $2785\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1695\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1620$ , mf,  $1595$ , f,  $1585$ , f, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1195\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-O).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,40$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,15$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,05$  (cuartete,  $H_c$ ),  $7,65$  (triplete,  $H_d$ ),  $7,45$  (doblete,

te,  $H_b$ ), 4,30 (triplete,  $2H_f$ ), 4,00 (singlete,  $3H_i$ ), 2,65 (triplete,  $2H_g$ ) y 2,40 (singlete,  $6H_h$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b}=2,7 \text{ c.p.s..}$$

V.2.24.- Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-metoxi benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 0,51 grs. (0,0023 moles) de anhídrido 3-metoxi-1,8-naftálico, 0,22 grs. (0,0023 moles) de N-(2-aminoetil)pirrolidina y 30 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cinco horas. Se obtuvieron 0,2 grs. (29% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.=119-20°C. (etanol/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{20}N_2O_3$

C: 70,34; H: 6,21; N: 8,63

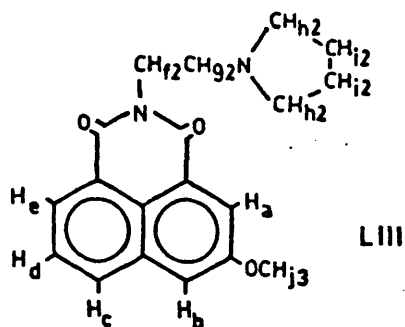
Encontrado

C: 70,26; H: 6,27; N: 8,68

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3060\text{cm}^{-1}$ , md, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2970, m, 2940, m, 2920, m, 2810, m, y  $2780\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración

de tensión asimétrica de C=O);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1595, f, 1585, f, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $1200\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-O).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,45$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,30$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,15$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $7,70$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ),  $7,55$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $4,40$  (triplete,  $2\text{H}_f$ ),  $4,00$  (singlete,  $3\text{H}_j$ ),  $2,80$  (triplete,  $2\text{H}_g$ ),  $2,70$  (triplete,  $4\text{H}_h$ ) y  $1,80$  (quintuplete,  $4\text{H}_i$ ) p.p.m..

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

V.2.25.- Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-(N-carbetoxi)amino benzo[de]isocuinoleín-1,3-diona

Se emplearon 0,71 grs. (0,0025 moles) de anhídrido 3-

(N-carbetoxi)amino-1,8-naftálico, 0,28 grs. (0,0025 moles) de N-(2-aminoetil)pirrolidina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cuatro horas. Se obtuvieron 0,7 grs. (78% de rendimiento) de unos cristales amarillos de p.f.=188-89°C (etanol).

Análisis:

Calculado para  $C_{21}H_{23}N_3O_4$

C: 65,02; H: 6,27; N: 11,37

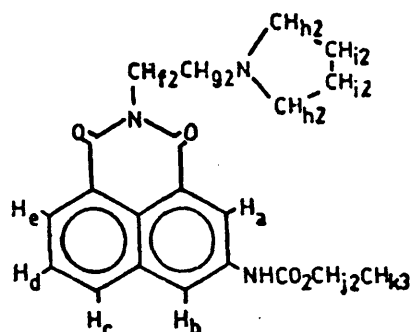
Encontrado

C: 65,28; H: 6,22; N: 11,08

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a 3210 $cm^{-1}$ , md, (vibración de tensión de NH asociado); 3080  $cm^{-1}$ , md, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2960, m, y 2800 $cm^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática); 1740, mf, y 1730 $cm^{-1}$ , mf, (vibraciones de tensión de C=O en el grupo carbamato); 1690 $cm^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O imídico); 1650 $cm^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O imídico); 1620, mf, 1590, m, y 1510 $cm^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de C=C).

Espectro R.M.N. ( $F_3C-COOH$ ):





LIV

Aparecen señales a  $\delta = 8,85$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,60$  (multiplete,  $H_e$  y  $H_c$ ),  $8,55$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,30$  (singlete, H amídico),  $8,00$  (triplete,  $H_d$ ),  $4,85$  (multiplete,  $2H_f$ ),  $4,50$  (cuartete,  $2H_j$ ),  $3,90$  (multiplete,  $2H_g$ ),  $3,40$  (multiplete,  $4H_h$ ),  $2,35$  (quintuplete,  $4H_i$ ) y  $1,50$  (triplete,  $3H_k$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s..}$$

V.2.26.- Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-(N-carbetoxi)amino benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon  $0,7$  grs. ( $0,0025$  moles) de anhídrido 3-(N-carbetoxi)amino-1,8-naftálico,  $0,22$  grs. ( $0,0025$  moles) de 2-dimetilamino-etilamina y  $30$  c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cuatro horas. Se obtuvieron  $0,51$  grs. ( $57\%$  de rendimiento) de unos cristales amarillos de p.f.= $197-98^\circ\text{C}$ . (acetona/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{19}H_{21}N_3O_4$

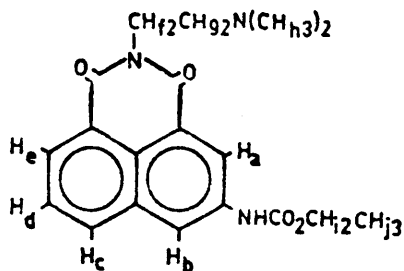
C: 64,20; H: 5,95; N: 11,82

Encontrado

C: 63,96; H: 5,87; N: 12,10

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3320\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de NH asociado);  $3100\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960$ , m,  $2940$ , m,  $2805$ , m, y  $2760\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1740$ , mf, y  $1730\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de C=O en el grupo carbamato);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O imídico);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O imídico);  $1590$ , m, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C=C).

Espectro R.M.N. ( $F_3C-COOH$ ):



LV

Aparecen señales a  $\delta = 8,85$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,60$  (multiplete,  $H_e$  y  $H_c$ ),  $8,55$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,30$  (singlete, H amídico),  $7,95$  (triplete,  $H_d$ ),  $4,85$  (multiplete,  $2H_f$ ),  $4,50$  (cuartete,  $2H_i$ ),  $3,85$  (multiplete,  $2H_g$ ),  $3,30$  (doblete,  $6H_h$ ) y  $1,50$  (triplete,  $3H_j$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s..}$$

V.2.27.- Síntesis de 2-(2-dimetilamino)etil 5-acetilamino benzo  
[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 2,55 grs. (0,01 moles) de anhídrido 3-acetilamino-1,8-naftálico, 0,88 grs. (0,01 moles) de 2-dimetilamino etilamina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de diez horas. Se obtuvieron 2,7 grs. (83% de rendimiento) de unos cristales amarillos de p.f.= $221-23^{\circ}\text{C}$ . (etanol/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{18}H_{19}N_3O_3$

C: 66,44; H: 5,88; N: 12,91

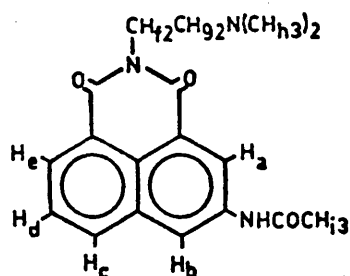
Encontrado

C: 66,19; H: 5,88; N: 12,84

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes apare-

cen a  $3280\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de N-H);  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2940, d, 2805, d, y  $2760\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1695\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de C=O en el grupo imida);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O imídico y vibración de tensión de C=O en el grupo acetilamino); 1600, f, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1560\text{cm}^{-1}$ , mf, (combinación de flexión de N-H y de tensión de C-N).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,75$  (singlete, H amídico), 8,55 (doblete,  $\text{H}_a$ ), 8,40 (cuartete,  $\text{H}_c$ ), 7,95 (doblete,  $\text{H}_e$ ), 7,90 (cuartete,  $\text{H}_g$ ), 7,65 (triplete,  $\text{H}_d$ ), 4,40 (triplete,  $2\text{H}_f$ ), 2,90 (triplete,  $2\text{H}_g$ ), 2,50 (singlete,  $6\text{H}_h$ ) y 2,30 (singlete,  $3\text{H}_i$ ) p.p.m..

$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7$  c.p.s..

V.2.28.- Síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)etil] 5-acetilamino benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 0,85 grs. (0,0033 moles) de anhídrido 3-acetilamino-1,8-naftálico, 0,40 grs. (0,0033 moles) de N-(2-aminoetil)pirrolidina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cinco horas. Se obtuvieron 1,1 grs. (95% de rendimiento) de unos finos cristales amarillos de p.f.=221-22°C. (etanol/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{21}N_3O_3$

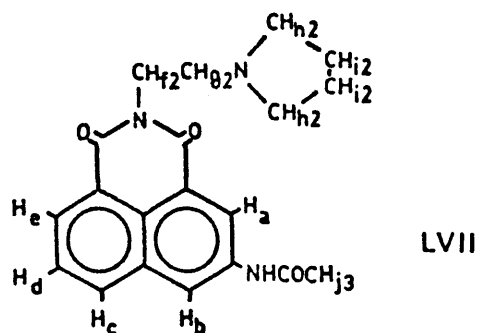
C: 68,11; H: 5,88; N: 11,69

Encontrado

C: 68,35; H: 6,02; N: 11,95

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3295\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de N-H);  $3080\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2960, m, y  $2780\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O imídico);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O imídico y vibración de tensión de C=O amídico); 1600, f, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1550\text{cm}^{-1}$ , mf, (combinación de vibración de flexión de N-H y de tensión de C-N).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,65$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,40$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,15$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $8,05$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $7,65$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ),  $4,40$  (triplete,  $2\text{H}_f$ ),  $2,95$  (triplete,  $2\text{H}_g$ ),  $2,80$  (multiplete,  $4\text{H}_h$ ),  $2,30$  (singlete,  $3\text{H}_j$ ) y  $1,80$  (multiplete,  $4\text{H}_i$ ) p.p.m..

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

V.2.29.- Síntesis de 2-isopentil 5-nitro benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 4,86 grs. (0,02 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico, 1,74 grs. (0,02 moles) de isopentilamina y 70 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de ocho horas. Se obtuvieron 4,5 grs. (72% de rendimiento) de unas finas agujas incoloras de p.f. =  $141-42^\circ\text{C}$ . (N,N-dimetilformamida/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{17}H_{16}N_2O_4$

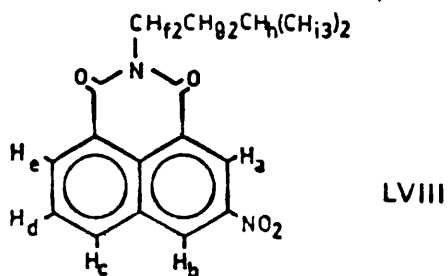
C: 65,37; H: 5,16; N: 8,97

Encontrado

C: 65,19; H: 5,02; N: 8,66

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3080\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960$ , d,  $2930$ , d, y  $2870\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1700\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1590$ , m, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1540\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de N-O);  $1340\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de N-O).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):

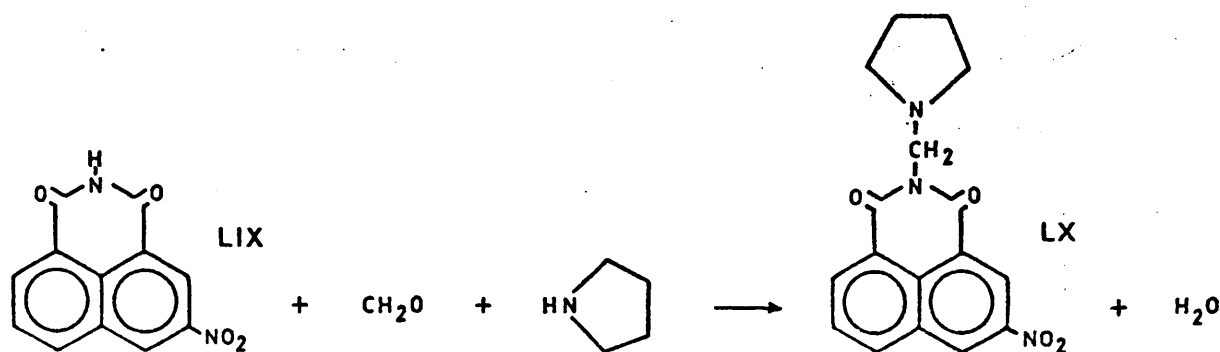


Aparecen señales a  $\delta = 9,30$  (doblete,  $H_a$ ),  $9,20$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,85$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,50$  (cuartete,  $H_c$ ),  $8,00$  (cuarte-

te,  $H_d$ ), 4,25 (triplete,  $2H_f$ ), 1,65 (multiplete,  $2H_g$  y  $H_h$ ) y 1,00 (doblete,  $6H_i$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b}=2,7 \text{ c.p.s.}$$

v.2.30.- síntesis de 2-[2-(1-pirrolidín)metil] 5-nitro benzo [de] isoquinoleín-1,3-diona



A) Síntesis de 5-nitro benzo [de] isoquinoleín-1,3-diona

En un matraz de tres bocas de 500 c.c. de capacidad, provisto de agitación mecánica, refrigerante de reflujo y termómetro, se introducen 12,1 grs. (0,05 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico y 200 c.c. de amoníaco acuoso; se comienza la agitación a temperatura ambiente, manteniéndose durante cuatro horas; posteriormente, se eleva aquella a  $98^{\circ}C.$ , continuando la agitación durante tres horas. Se deja enfriar y se filtra en bűchner un sólido marrón, que se cristaliza de N,N-dimetilformamida/agua, obteniéndose 8,3 grs. (69% de rendimiento) de unas finas a



gujas pardas de p.f.=310°C..

Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_6N_2O_4$

C: 59,50; H: 2,46; N: 11,56

Encontrado

C: 59,46; H: 2,58; N: 11,56

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3180\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de NH asociado);  $3060\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1670\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1590, f, 1530, f, y  $1490\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C).

B) Reacción de Mannich del producto anterior con formaldehído y pirrolidina

En un matraz erlenmeyer de 100 c.c. de capacidad, provisto de agitación magnética, se introducen 2,0 grs. (0,008 moles) de 5-nitro benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona, 2,0 grs. (0,028 moles) de pirrolidina y 40 c.c. de etanol destilado; se agregan, poco a poco, 50 c.c. de formaldehído acuoso al 40%, agitando el medio de reacción a temperatura ambiente hasta que comienza a precipitar un sólido pardo. Cuando la precipitación es completa,

se procede a su cristalización en el mismo medio de reacción, mediante calefacción suave, obteniéndose 0,5 grs. (20% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.=174-76°C. (\*).

Análisis:

Calculado para  $C_{17}H_{15}N_3O_4$

C: 62,76; H: 4,64; N: 12,91

Encontrado

C: 62,46; H: 4,47; N: 12,66

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3100\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2990$ , d, y  $2860\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1710\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1670\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1600\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C=C);  $1540\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de N-O);  $1350\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de N-O).

---

(\*) Esta naftalimida es súmamente inestable, descomponiéndose al lavarla o cristalizarla en otro medio que no sea el de reacción.

V.2.31.- Síntesis de 2-(dimetilamino)etil 5-tercbutil benzo [de]  
isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 0,15 grs. (0,0006 moles) de anhídrido 3-tercbutil-1,8-naftálico, 0,1 grs. (0,0012 moles) de 2-dimetilamino-etilamina y 30 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de dos horas. Se obtuvieron 0,16 grs. (84% de rendimiento) de unas escamas incoloras de p.f.=123-24°C. (etanol/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{24}N_2O_2$

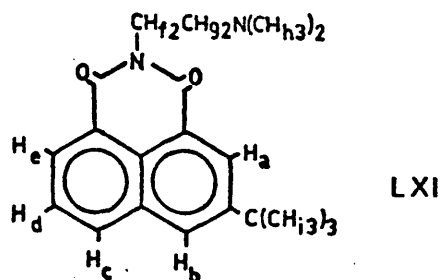
C: 74,04; H: 7,45; N: 8,63

Encontrado

C: 74,26; H: 7,21; N: 8,38

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3050\text{cm}^{-1}$ , md, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960$ , m,  $2820$ , d,  $2780$ , m, y  $2760\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1690\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1655\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O);  $1625$ , f,  $1595$ , m, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):

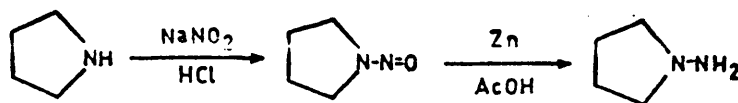


Aparecen señales a  $\delta = 8,80$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,60$  (cuartete,  $H_e$ ),  $8,20$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,25$  (cuartete,  $H_c$ ),  $7,75$  (tripleto,  $H_d$ ),  $4,40$  (tripleto,  $2H_f$ ),  $2,70$  (tripleto,  $2H_g$ ),  $2,40$  (singlete,  $6H_h$ ) y  $1,50$  (singlete,  $9H_i$ ) p.p.m..

$$J_{H_a-H_b} = 2,7 \text{ c.p.s.}$$

#### V.2.32.- Síntesis de 2-(1-pirrolidín) 5-nitro benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

##### A) Síntesis de 1-amino-pirrolidina



##### Ai) Nitrosación de la pirrolidina

En un matraz de tres bocas de 100 c.c. de capacidad, provisto de agitación magnética, termómetro de baja temperatura,

embudo de adición y baño de hielo, se introducen 7,1 grs. (0,10 moles) de pirrolidina, 4,4 grs. de ácido clorhídrico concentrado y 50 c.c. de agua destilada. Se adiciona lentamente, a 0°C., una disolución de 8,3 grs. de nitrito sódico en 20 c.c. de agua destilada, continuando la agitación durante una hora. Se satura el medio de reacción con carbonato potásico y se extrae con éter sulfúrico, secándose la solución etérea con sulfato magnésico an hidro. Se elimina el disolvente a presión reducida y se destila a 0,2 mm. de mercurio, recogiénose la fracción que pasa a 30-32°C.; se obtienen 4,0 grs. de un aceite ligeramente amarillento, cuyo espectro I.R. señala la desaparición de la banda de vibración de tensión de N-H y la aparición de las bandas de vibración de tensión de N-O ( $1450\text{cm}^{-1}$ , f), vibración de tensión de N-N ( $1025\text{cm}^{-1}$ , f) y de vibración de flexión de N-N=O ( $715\text{cm}^{-1}$ , f).

#### Aii) Reducción de la N-nitroso-pirrolidina

En un matraz de tres bocas de 500 c.c. de capacidad, provisto de agitación mecánica, embudo de adición, refrigerante de reflujo y baño de agua, se introducen 15,7 grs. de zinc en 30 c.c. de agua destilada y se adiciona una disolución de 5,8 grs. (0,058 moles) de N-nitroso-pirrolidina en 17 c.c. de ácido acético glacial, manteniendo la agitación durante tres horas a 10-20°C. y durante otras dos a 80°C.. Se filtra en caliente y se la

va con ácido clorhídrico diluido el residuo de zinc; se alcaliniza con hidróxido sódico hasta redisolución del precipitado que se forma, extrayéndose con éter sulfúrico y secándose con hidróxido potásico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0,2 grs. de un aceite coloreado, cuyo espectro I.R. señala la aparición de una banda de vibración de tensión de N-H.

B) Condensación del producto anterior con el anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico

Se emplearon 0,5 grs. (0,002 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico, 0,2 grs. del aceite obtenido anteriormente y 30 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de tres horas. Se obtuvieron 0,25 grs. (40% de rendimiento) de unos cristales amarillos de p.f.=227-28°C. (N,N-dimetilformamida/agua).

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{13}N_3O_4$

C: 61,73; H: 4,20; N: 13,50

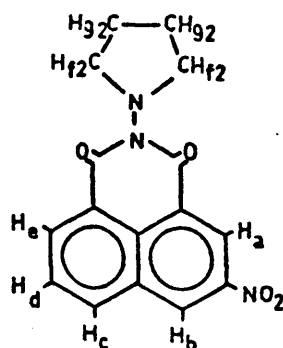
Encontrado

C: 61,43; H: 3,99; N: 13,33

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3080\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960$ , m, y  $2870\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en la parte

alifática);  $1710\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de  $\text{C}=\text{O}$ );  $1670\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de  $\text{C}=\text{O}$ ); 1590, f, 1580, f, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de  $\text{C}=\text{C}$ );  $1530\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de  $\text{N}-\text{O}$ );  $1340\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión simétrica de  $\text{N}-\text{O}$ ).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



LXII

Aparecen señales a  $\delta = 9,40$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $9,20$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $8,90$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,55$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $8,00$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ),  $3,50$  (triplete distorsionado,  $4\text{H}_f$ ) y  $2,15$  (multiplete,  $4\text{H}_g$ ) p.p.m..

$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,7$  c.p.s..

V.2.33.- Síntesis de 2-(2-metilamino)etil 5-nitro benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

En un matraz de tres bocas de 500 c.c. de capacidad, provisto de embudo de adición y agitación magnética, se adiciona, a temperatura ambiente, sobre una disolución de 3,7 grs. (0,05 moles) de N-metiletilendiamina en 20 c.c. de D.M.F., una disolución de 12,1 grs. (0,05 moles) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico en 250 c.c. de D.M.F.. Se deja reposando toda la noche y se filtra un sólido amarillo que cristaliza de benceno, obteniéndose 7,2 grs. (49% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.=176-78°C..

Análisis

Calculado para  $C_{15}H_{13}N_3O_4$

C: 60,19; H: 4,37; N: 14,04

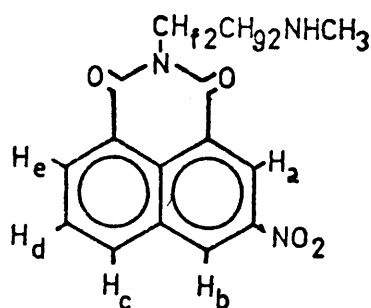
Encontrado

C: 60,12; H: 4,44; N: 14,26

Espectro de I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3320\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de NH);  $3060\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $1700\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1600, f, 1540, m, y  $1510\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C);  $1330\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de C-N).



Espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



LXIII

Aparecen señales a  $\delta = 9,0$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,83$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $8,50$  (cuartete,  $\text{H}_e$ ),  $8,16$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $7,68$  (cuartete,  $\text{H}_d$ ),  $4,25$  (triplete,  $2\text{H}_f$ ),  $2,90$  (triplete,  $2\text{H}_g$ ),  $2,39$  (singlete,  $3\text{H}$  metílicos) y  $1,55$  p.p.m. (singlete,  $\text{H}$  amínico).

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} \approx 2,5 \text{ c.p.s.}$$

V.2.34.- Síntesis de 2-(2-amino)etil 5-nitro benzo [de] isoquinoleín-1,3-diona

En un matraz de tres bocas de  $250 \text{ c.c.}$  de capacidad, provisto de embudo de adición, baño de hielo y agitación magnética, se adicionan sobre una disolución de  $2,4 \text{ grs.}$  ( $0,04 \text{ moles}$ ) de etilendiamina en  $20 \text{ c.c.}$  de D.M.F., una disolución de  $4,86 \text{ grs.}$  ( $0,02 \text{ moles}$ ) de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico en  $150 \text{ c.c.}$  de D.M.F., manteniendo la temperatura de la reacción entre  $1$  y

3°C.. Una vez acabada la adición se continúa la agitación durante media hora, dejando reposar la solución toda la noche. Se filtra un sólido pardo(\*) que se lava repetidamente con agua; se deja reposar, precipitando al poco tiempo un sólido amarillo pulverulento, que cristaliza de etanol, obteniéndose 0,6 grs. (10,5% de rendimiento) de unos finos cristales amarillos de p.f.=198-200°C..

#### Análisis

Calculado para  $C_{14}H_{11}N_3O_4$

C: 58,94; H: 3,88; N: 14,73

#### Encontrado

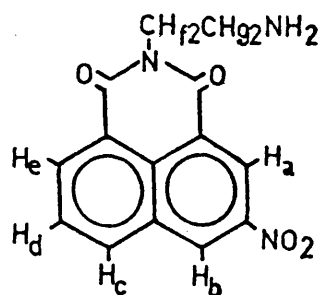
C: 59,22; H: 3,83; N: 14,79

Espectro de I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3335\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión asimétrica de N-H en amina primaria);  $3300\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión simétrica de N-H en amina primaria);  $3060\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2960\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O); 1600, mf, 1530, f, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $1330\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de C-N).

---

(\*) La caracterización de este sólido indicó que se trataba del anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico sin reaccionar.

Espectro de R.M.N. ( $F_3C-COOH$ ):



LXIV

Aparecen señales a  $\delta = 9,1$  (cuartete,  $H_a$  y  $H_b$ ),  $8,5$  (multiplete,  $H_e$  y  $H_c$ ),  $7,8$  (triplete,  $H_d$ ),  $4,60$  (multiplete,  $2H_f$ ) y  $3,67$  p.p.m. (multiplete,  $2H_g$ ).

$$J_{H_a-H_b} = 2,5 \text{ c.p.s.}$$

V.2.35.- Síntesis de 2-(2-acetilamino)etil 5-nitro benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

En un matraz de una boca de 100 c.c. de capacidad se introducen 1,22 grs. (0,0037 moles) de 2-(2-amino)etil 5-nitro benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona, 50 c.c. de amoníaco acético, 10 c.c. de cloruro de acetilo. Se calienta a reflujo durante media hora; se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte sobre 50 grs. de hielo picado; se filtra un sólido amarillento que cristaliza de D.M.F., obteniéndose 1,1 grs. (91% de rendimiento) de u-

nas finas agujas amarillas de p.f.=237-38°C..

#### Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{13}N_3O_5$

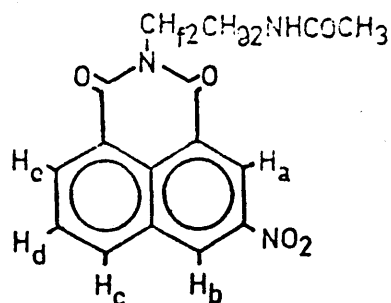
C: 58,71; H: 4,00; N: 12,84

#### Encontrado

C: 58,44; H: 4,11; N: 12,79

Espectro de I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3300\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de N-H);  $3080\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2970\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O imídico);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O imídico); 1650, mf, y  $1630\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de C=O amídico); 1600, mf, 1540, f, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de C=C);  $1330\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de C-N).

Espectro de R.M.N. (DMSO- $d_6$ ):



LXV

Aparecen señales a  $\delta = 9,10$  (doblete,  $H_a$ ),  $8,60$  (doblete,  $H_b$ ),  $8,40$  (multiplete,  $H_e$  y  $H_c$ ),  $7,75$  (triplete,  $H_d$ ),  $7,65$  (singlete, H amídico),  $3,97$  (triplete,  $2H_f$ ),  $3,25$  (triplete,  $2H_g$ ), y  $1,6$  p.p.m. (singlete, 3H metílicos).

$$J_{H_a-H_b} \approx 2,5 \text{ c.p.s.}$$

V.2.36.- Síntesis de 2-(2-dietilamino)etil 5-(carbetoxi)amino benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon  $0,25$  grs. ( $0,001$  moles) de anhídrido 3-(carbetoxi)amino-1,8-naftálico,  $0,12$  grs. ( $0,001$  moles) de 2-di<sub>etil</sub>amino-etilamina y  $20$  c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cuatro horas. Se obtuvieron  $0,21$  grs. ( $55\%$  de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.= $175-76^{\circ}\text{C}$ . (metanol/a-gua).

Análisis

Calculado para  $C_{21}H_{25}N_3O_4$

C:  $65,77$ ; H:  $6,57$ ; N:  $10,95$

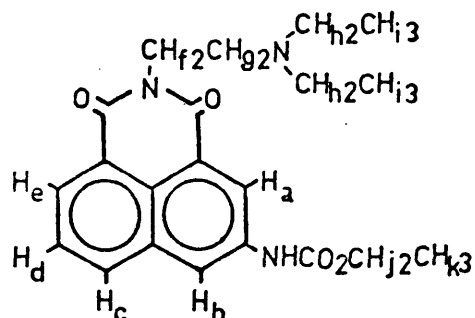
Encontrado

C:  $65,58$ ; H:  $6,58$ ; N:  $10,93$

Espectro de I.R. (KBr): las bandas más importantes apare

recen a  $3315\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de N-H);  $3100$ , d, y  $3070\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo);  $2970$ , m,  $2940$ , d, y  $2880\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte alifática);  $1720\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de C=O en el grupo carbamato);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O imídico);  $1650\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O imídico);  $1600$ , d,  $1580$ , d, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C).

Espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



Aparecen señales a  $\delta = 8,40$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,23$  (doblete,  $\text{H}_e$ ),  $8,16$  (doblete,  $\text{H}_b$ ),  $7,90$  (doblete,  $\text{H}_c$ ),  $7,43$  (triplete,  $\text{H}_d$ ),  $4,23$  (multiplete,  $2\text{H}_f$ ),  $4,23$  (cuartete,  $2\text{H}_j$ ),  $2,71$  (multiplete,  $2\text{H}_g$ ),  $2,60$  (cuartete,  $4\text{H}_h$ ),  $1,36$  (triplete,  $3\text{H}_k$ ) y  $1,03$  p.p.m. (triplete,  $6\text{H}_i$ ).

$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} \approx 2,5$  c.p.s..

V.2.37.- Síntesis de 2-(3-dietilamino)propil 5-(carbetoxi)amino benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 0,2 grs. (0,0007 moles) de anhídrido 3-(carbetoxi)amino-1,8-naftálico, 0,91 grs. (0,0007 moles) de 3-dietilamino-propilamina y 30 c.c. de etanol comercial; el tiempo de la reacción fue de cuatro horas. Se obtuvieron 0,12 grs. (57% de rendimiento) de unas finas agujas amarillas de p.f.=158-59°C. (etanol-agua).

Análisis

Calculado para  $C_{22}H_{27}N_3O_4$

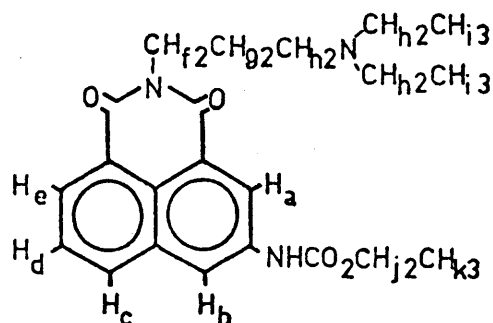
C: 66,47; H: 6,84; N: 10,57

Encontrado

C: 66,25; H: 6,89; N: 10,69

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3340\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de CH en el anillo);  $2980\text{cm}^{-1}$ , f, (vibración de tensión de CH en la cadena saturada);  $1730\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión de C=O en el grupo carbamato);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O imídico);  $1660\text{cm}^{-1}$ , mf (vibración de tensión simétrica de C=O imídico); 1600, d, 1560, mf  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C).

Espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



LXVII

Aparecen señales a  $\delta = 8,45$  (doblete,  $\text{H}_a$ ),  $8,20$  (multiplete,  $\text{H}_b$  y  $\text{H}_e$ ),  $7,90$  (cuartete,  $\text{H}_c$ ),  $7,43$  (multiplete,  $\text{H}_d$  y  $\text{H}$  amídico),  $4,17$  (cuartete,  $2\text{H}_j$ ),  $4,10$  (triplete,  $2\text{H}_f$ ),  $2,43$  (cuartete distorsionado,  $6\text{H}_h$ ),  $1,90$  (multiplete,  $2\text{H}_g$ ),  $1,30$  (triplete,  $3\text{H}_k$ ) y  $0,90$  p.p.m. (triplete,  $6\text{H}_i$ ).

$$J_{\text{H}_a-\text{H}_b} = 2,5 \text{ c.p.s.}$$

V.2.38.- Síntesis de 2-(2-dietilamino)etil 5-acetilamino benzo [de] isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon  $1,27$  grs. ( $0,005$  moles) de anhídrido 3-acetilamino-1,8-naftálico,  $0,58$  grs. ( $0,005$  moles) de 2-dietilamino-etilamina y  $40$  c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cinco horas. Se obtuvieron  $1,31$  grs. ( $80\%$  de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f. =  $185-86^\circ\text{C}$ . (etanol/agua).



Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{23}O_3N_3$

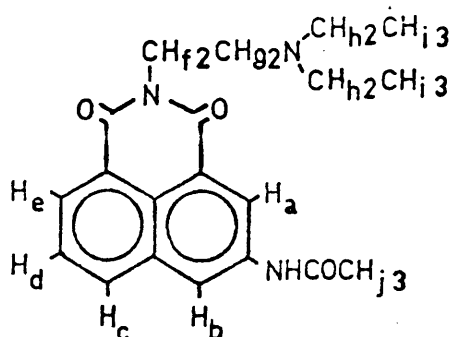
C: 67,96; H: 6,56; N: 11,89

Encontrado

C: 67,90; H: 6,80; N: 11,73

Espectro I.R. (KBr): las bandas más importantes aparecen a  $3300\text{cm}^{-1}$ , m, (vibración de tensión de NH);  $3100\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en el anillo); 2960, m, 2930, d, y 288  $2800\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C-H en la parte saturada);  $1700\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión asimétrica de C=O imídico);  $1660-50\text{cm}^{-1}$ , mf, (vibración de tensión simétrica de C=O imídico y de C=O en el grupo acetilamino); 1600, m, y  $1500\text{cm}^{-1}$ , d, (vibración de tensión de C=C).

Espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



LXVIII

Aparecen señales a  $\delta = 8,75$  (singlete, H amídico), 8,50 (doblete,  $H_a$ ), 8,13 (cuartete,  $H_e$ ), 8,10 (doblete,  $H_b$ ), 7,80 (cuartete,  $H_c$ ), 7,40 (cuartete,  $H_d$ ), 4,10 (multiplete,  $2H_f$ ), 2,70 (multiplete,  $2H_g$ ), 2,60 (cuartete,  $4H_h$ ), 2,30 (singlete,  $3H_j$ ) y 1,00 p.p.m. (triplete,  $6H_i$ ).

$$J_{H_a-H_b} = 2,5 \text{ c.p.s.}$$

V.2.39.- Síntesis de 2-(3-dietilamino)propil 5-acetilamino benzo  
[de] isoquinoleín-1,3-diona

Se emplearon 1,27 grs. (0,005 moles) de anhídrido 3-acetilamino-1,8-naftálico, 0,65 grs. (0,005 moles) de 3-dietilamino-propilamina y 40 c.c. de etanol comercial; el tiempo de reacción fue de cinco horas. Se obtuvieron 1,27 grs. (70% de rendimiento) de unas agujas amarillas de p.f.=149-50°C. (etanol/agua).

Análisis:

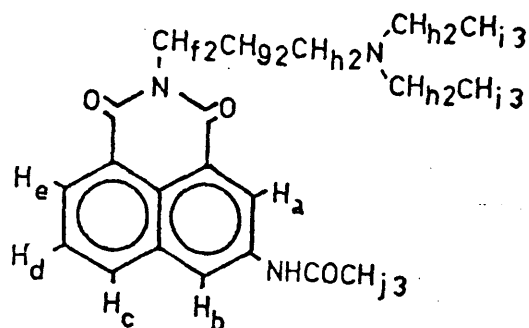
Calculado para  $C_{21}H_{25}O_3N_3$

C: 68,64; H: 6,85; N: 11,43

Encontrado

C: 68,72; H: 6,87; N: 11,27

Espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ):



LXIX

$$J_{H_a-H_b} = 2,5 \text{ c.p.s.}$$

## **VI.- CONCLUSIONES**

- 1.- Se han sintetizado treinta y nueve benzo[de]isoquinoleín-1,3-dionas sustituidas en las posiciones 2 y 5, no descritas en la literatura, habiéndose caracterizado por sus análisis elementales cuantitativos y por sus espectros de I.R, R.M.N. y en algunos casos U.V..
- 2.- La mayoría de estos compuestos han mostrado actividad citotóxica sobre un cultivo de células HeLa.
- 3.- Se ha llevado a cabo el estudio de la relación entre la estructura química y la actividad biológica, habiéndose encontrado que existe un volumen óptimo, aproximadamente de 17 unidades de Van der Waals, para el sustituyente en la posición 5.
- 4.- El volumen óptimo del sustituyente en la posición 5 marcaría la frontera entre dos posibles mecanismos de acción distintos, denominados en la memoria 1 y 2, correspondiendo el primero a los compuestos con volumen de Van der Waals de dicho sustituyente inferior al valor óptimo, y el segundo a los compuestos con volumen del mismo superior al óptimo.

5.- Para los compuestos que actuarían por el mecanismo 1 se cumplen las premisas siguientes:

- a) La presencia de un nitrógeno básico en la cadena lateral es condición "sine qua non" para la existencia de actividad biológica.
- b) La distancia óptima entre los nitrógenos del anillo de benzo[de]isoquinoleín-1,3-diona y el amínico de la cadena lateral es de dos unidades metilénicas.
- c) Los sustituyentes del nitrógeno de la cadena lateral que conducen a una actividad máxima son, para una longitud óptima de la cadena de dos unidades metilénicas, aquellos que poseen el menor volumen; es decir, dos metilos o un grupo tetrametileno.

6.- Para los compuestos que actuarían por el mecanismo 2, la actividad biológica aumenta al aumentar el volumen de la cadena lateral.

7.- Se han calculado las constantes necesarias para parametrizar los efectos del sustituyente en la posición 5 y de la cadena lateral en la posición 2 en la actividad farmacológica: constantes de lipofilia de Hansch,  $\pi_X$  y  $\pi_R$ ; constantes estéricas

de Van der Waals,  $V_{wX}$  y  $V_{wR}$ , y las constantes estéricas de Taft  $\sigma^*$ .

8.- El análisis de Hansch-Fujita, del que se han excluido los compuestos que se sospechaba que seguían el mecanismo 2, con volumen del sustituyente en la posición 5 superior al óptimo, conduce a la ecuación de correlación siguiente:

$$pDI_{50} = 0,026.V_{wX} - 0,047.V_{wR} - 1,691.\sigma^* + 0,478\sigma_m + 0,049\Sigma\pi + 6,522$$

n=23, r=0,88 y s=0,21

9.- La ecuación de correlación 120, que describe el mecanismo 1, tiene carácter predictivo. En efecto, la actividad biológica teórica de los compuestos p-1 y p-2 y la determinada experimentalmente muestran una elevada similitud:

Compuesto	X	R	$pDI_{50}(t)$	$pDI_{50}(ex)$	$pDI_{50}$
p-1	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,81	4,77	-0,04
p-2	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	4,80	4,80	0,00

## **VII.- BIBLIOGRAFIA**



- (1) C. M. Roldán, M. F. Braña y J. M. Castellano, Pat. Esp. n<sup>o</sup> 410.740. 1973.
- (2) Martin Sherman, Raymond B. Herrick y Ernest Ross; Toxicol. Appl. Pharmacol. 1967, 11(1), 49-67.
- (3) a) Irving Yeiser; J. Econ. Entomol. 1968, 61(2), 438-43. b) Irving Keiser e Isao Tomikawa; J. Econ. Entomol. 1970, 63(6), 1746-48.
- (4) Teralene S. Fox y M. F. Hansen; Avian Dis. 1967, 11(4), 680-3.
- (5) Charles O'Knowles y John E. Casida; J. Agr. Food Chem. 1966, 14(6), 566-72.
- (6) Leslie M. Werbel y Paul E. Tompson; J. Med. Chem. 1966, 10(1), 32-36.
- (7) S. Stampa; J. S. Afr. Vet. Med. Ass. 1968, 39(2), 57-59.
- (8) a) D. D. Cox, M. T. Mullee y A. D. Allen; Amer. J. Vet. Res. 1967, 28(12), 79-88. b) Carl T. Train, Robert G. White y Merle F. Hansen; Amer. J. Vet. Res. 1968, 29(12), 2331-35. c) L. R. McDougald, R. G. White y M. F. Hansen; Amer. J. Vet. Res. 1968, 29(5), 1077-79. d) M. T. Mullee, D. D. Cox y Arthur D. Allen; Amer. J. Vet. Res. 1970, 31(7), 1203-15.
- (9) J. A. Huires, G. T. Edds, W. W. Kirkham y F. C. Neal; J. Amer. Vet. Med. Ass. 1967, 151(1), 54-59.

- (10) Guenther Mohr, Konrad Niethammer, Sigmund Lust y Gerhart Schneider; Pat. S. Afr. n<sup>o</sup> 67 07,305,04, Sep. 1968.
- (11) M. K. Hargreaves, J. G. Pritchard y H. R. Dave; Chem. Rev. 1970, 70(4), 439-69.
- (12) G. Pagani, G. Caccialanza, L. Vicarini y A. Baruffini; Farmaco Ed. Sci. 1970, 25(3), 203-25.
- (13) A. M. Blair y M. L. Dean; Weed. Res. 1976, 16(1), 47-52.
- (14) J. Gurvender y R. Berthold; Pat. Fr. n<sup>o</sup> 1,549,630 1968.
- (15) Peter C. Wade y R. Berthold Vogt; Pat U. S. n<sup>o</sup> 3,935,227 1967.
- (16) G. O. Gey, W. D. Coffman y M. T. Kubicek; Cancer Res. 1952, 12, 264.
- (17) A. Crum-Brown y T. Fraser; Trans. R. Soc. Edinburgh 1868-1869, 25, 151, 693.
- (18) a) E. Overton; Z. Phys. Chem. 1897, 22, 189. b) H. Meyer; Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 1899, 42, 109. c) E. Overton; Vierteljahresschr Naturforsch Ges. Zuerich 1899, 44, 88.
- (19) Lüllman; Ziegler N-S Arch. Pharmacol. 1973, 280, 1.
- (20) a) R. Collander; Acta Chem. Scand. 1951, 774, 5. b) R. Collander; Physiol. Plantarum 1954, 7, 420.

- (21) B. B. Brodie; Absortion Distrib. Drug, Symp., London 1963  
(Pub. 1964).
- (22) B. V. Milborrow y D. A. Williams; Physiol. Plant. 1968, 21  
(4), 902-09.
- (23) G. N. Burkhard; Nature (London) 1935, 136, 684.
- (24) L. P. Hammett; J. Am. Chem. Soc. 1937, 59, 96.
- (25) L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry", 2<sup>a</sup> ed., McGraw-  
Hill, New York, N. Y., 1970.
- (26) C. Hansch, P. P. Maloney, T. Fujita y R. M. Muir; Nature  
(London) 1962, 194, 178-80.
- (27) C. Hansch y T. Fujita; J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 1616.
- (28) C. Hansch; Annu. Rep. Med. Chem. 1966 (Pub. 1967), 347-59.
- (29) J. M. Clayton, O. E. Millner Jr. y W. P. Purcell; Annu. Rep.  
Med. Chem. 1969 (Pub.1970), 285-95.
- (30) C. Hansch, "Relations structure-activité". Séminaire édité  
par la Societé de Chimie Thérapeutique, Paris 25-26, Mars  
1974.
- (31) R. Wotton, R. Cranfield, G. C. Sheppey y P. J. Goodford; J.  
Med. Chem. 1975, 18(6), 607-13.
- (32) J. T. Penniston, L. Beckett, D. L. Bentley y C. Hansch; Mol.  
Pharmacol. 1969, 5, 333.

- (33) T. Higuchi y S. S. Davis; J. Pharm. Sci. 1970, 59, 1376.
- (34) C. Hansch y J. M. Clayton; J. Pharm. Sci. 1973, 62, 1.
- (35) R. N. Smith, C. Hansch y T. Poindexter; Physiol. Chem. Phys. 1974, 6, 323.
- (36) a) S. H. Yalkowky y G. L. Flynn; J. Pharm. Sci. 1972, 61, 838.  
b) S. H. Yalkowky y G. L. Flynn; J. Pharm. Sci. 1974, 63, 1276.
- (37) C. Hansch, A. R. Steward, S. M. Anderson y D. Bentley; J. Med. Chem. 1967, 11(1), 1-11.
- (38) R. Nelson Smith, C. Hansch y T. P. Poindexter; Physiol. Chem. Phys. 1974, 6(4), 323-31.
- (39) C. Hansch, A. R. Steward y J. Iwasa; Mol. Pharmacol. 1965, 1(1), 87.
- (40) C. Hansch, R. M. Muir, T. Fujita, P. P. Maloney, F. Geiger y M. Streich; J. Am. Chem. Soc. 1963, 85(18), 2817-24.
- (41) a) R. Collander; Acta Chem. Scand. 1951, 774, 5. b) R. Collander; Physiol. Plantarum 1954, 7, 420.
- (42) O. R. Hansen; Acta Chem. Scand. 1962, 16, 1953.
- (43) E. J. Ariens Ed., "Molecular Pharmacology", Acad. Press, 1964.

- (44) J. Ferguson; Proc. Roy. Soc. (London) 1939, 127B, 387.
- (45) W. P. Purcell, G. E. Bass y John M. Clayton, "Strategy of Drug Design. A guide to biological activity", Ed. John Wiley & Sons, Inc., 1973.
- (46) C. Hansch; Intra-Sci. Chem. Rep. 1970, 4(3-4), 257-61.
- (47) C. Hansch; Cancer Chemother. Rep. 1972, 56, 433.
- (48) Biological Correlations. The Hansch Approach. Advances in Chemistry, Series 114, Am. Chem. Soc., 1972.
- (49) C. Hansch; J. Med. Chem. 1976, 19(1), 1-6.
- (50) N. B. Chapman y J. Shorter, "Advances in Linear Free-Energy Relationships", Plenum Press, New York, N. Y., 1972.
- (51) J. Shorter, "Correlation Analysis in Organic Chemistry. An Introduction to Linear Free-Energy Relationship", Claredon Press, Oxford, 1973.
- (52) W. P. Purcell; Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica 1975, 10(4), 335-39.
- (53) B. Pullman, P. Courriere y H. Berthod; J. Med. Chem. 1974, 17, 439.
- (54) W. P. Purcell; Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem. 1974, 7, 37-41.

- (55) J. P. Green, C. L. Johnson y Sungzong Kang; Adv. Med. Chem. 1973, 9, 1.
- (56) A. Leo, C. Hansch y D. Elkins; Chem. Rev. 1971, 71(6), 525-616.
- (57) C. Hansch, J. E. Quinlan y Gary L. Lawrence; J. Org. Chem. 1968, 33(1), 347.
- (58) Nelson R. Smith, C. Hansch y Matthew M. Ames; J. Pharm. Sci. 1975, 64(4), 599-606.
- (59) C. Hansch, A. Leo y D. Nikaitani; J. Org. Chem. 1972, 37, 3090.
- (60) T. Fujita, J. Iwasa y C. Hansch; J. Am. Chem. Soc. 1964, 86(23), 5175.
- (61) Hiroshi Terada, Saburo Muraoka y Toshio Fujita; J. Med. Chem. 1974, 17(3), 330-34.
- (62) Sho Inove, Akio Ogino, Masahiro Kise, Masahiro Kitano, Sumie Tsuchiya y Toshio Fujita; Chem. Pharm. Bull. 1974, 22(9), 2064-68.
- (63) Toshio Fujita, Katsuzo Kamoshita, Takaaki Nishioka y Mmoru Nakajima; Agric. Biol. Chem. 1974, 38(8), 1521-8.
- (64) C. Hansch y S. M. Anderson; J. Org. Chem. 1967, 32(8), 2583-86.

- (65) K. Kiehs, C. Hansch y L. Moore; Biochemistry 1966, 5(8), 2602-05.
- (66) M. van Damme, M. Hanocq, J. Topart y L. Molle; Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica 1976, 11(3), 209-16.
- (67) Junkichi Iwasa, Toshio Fujita y Corwin Hansch; J. Med. Chem. 1965, 8(2), 150-53.
- (68) M. S. Mirrless, S. J. Moulton, C. T. Murphy y P. J. Taylor; J. Med. Chem. 1976, 19(5), 615.
- (69) C. Hansch, A. Vittoria, C. Silipo y P. Y. C. Jow; J. Med. Chem. 1975, 18(6), 546-48.
- (70) G. G. Nys y R. F. Rekker; Chim. Ther. 1973, 8, 521.
- (71) G. G. Nys y R. F. Rekker; Chim. Ther. 1974, 9, 361.
- (72) A. Leo, P. Y. C. Jow, C. Silipo y C. Hansch; J. Med. Chem. 1975, 18(9), 865-68.
- (73) L. H. M. Janssen y J. H. Perrin; Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica 1976, 11(3), 197-200.
- (74) a) G. L. Biagi, A. M. Barbaro, O. Gandolfi, M. C. Guerra y G. Cantelli-Forti; J. Med. Chem. 1975, 18(9), 868-73. b) Ibid. pág. 873-83.
- (75) a) H. H. Jaffé y M. Orchin, "Theory and Application of Ultra-violet Spectroscopy", Wiley, New York, 1962. b) A. Albert y

E. P. Serjeant, "Ionisation Constants of Acids and Bases",  
Methuen, London, 1962.

- (76) C. D. Johnson, "The Hammett Equation", Cambridge, Univ.  
Press, 1973.
- (77) John Wiley, "Rates and Equilibria of Organic Reactions", New  
York, N. Y., 1963.
- (78) H. H. Jaffé; Chem. Rev. 1953, 53, 191.
- (79) M. Charton; J. Org. Chem. 1964, 29, 1222.
- (80) Piort Tomasik; Pr. Nank. Inst. Chem. Technol. Nafty Wegla Po  
litech. Wrodaw 1974, 19, 3-274.
- (81) R. W. Taft, "Steric Effects in Organic Chemistry", M. S. New  
man Ed., Wiley, New York, N. Y., 1956.
- (82) C. Hansch; J. Med. Chem. 1970, 13(5), 964-66.
- (83) C. Hansch y A. R. Steward; J. Med. Chem. 1964, 7, 691.
- (84) C. Hansch y E. Coats; J. Pharm. Sci. 1970, 59, 731.
- (85) C. Hansch y E. W. Deutsch; Biochim. Biophys. Acta 1966, 112,  
381.
- (86) C. Hansch; Accts. Chem. Res. 1969, 2, 222.
- (87) C. Hansch; Proc. 3rd. Int. Pharmacol. Meet. 1968, 7, 141.



- (88) T. Yamamoto y T. Otsu; Chem. Ind. (London) 1967, 787.
- (89) C. Gardner Swain y Elmer Lupton, Jr.; J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4328.
- (90) C. Hansch; J. Org. Chem. 1970, 35(3), 620-21.
- (91) C. Hansch; J. Med. Chem. 1968, 11(4), 920-24.
- (92) J. P. Tollenaere y H. Moereels; Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica 1976, 11(4), 293-98.
- (93) Toshio Fujita, Chiyozo Takayama y Imoru Nakajima; J. Org. Chem. 1973, 38(9), 1623-30.
- (94) C. Hansch; Il Farmaco Ed. Sc. 1968, 23, 293.
- (95) C. Hansch; Accts. Chem. Res. 1969, 2, 232.
- (96) C. Hansch y E. J. Lien; Biochem. Pharmacol. 1968, 17, 709.
- (97) C. Hancock, E. A. Meyers y B. J. Yager; J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 4211.
- (98) I. Kopel; Reakts. Sposobnost. Org. Soedin. 1965, 2, 26.
- (99) M. Charton; J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 615.
- (100) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, Ki Hwan Kim Nikaitani y E. J. Lien; J. Med. Chem. 1973, 16(11), 1207-16.
- (101) a) F. E. Norrington, R. M. Hyde, S. G. Williams y R. Woot-

ton; J. Med. Chem. 1975, 18(6), 604-07. b) R. Wootton, R. Cranfield, G. C. Sheppey y P. J. Goodford; J. Med. Chem. 1975, 18(6), 607-13.

(102) C. K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", 2<sup>a</sup> ed., Cornell University Press, Ithaca, N. Y., 1969, págs. 142-152.

(103) S. M. Free, Jr. y J. W. Wilson; J. Med. Chem. 1964, 7(4), 395.

(104) A. Cammarata y S. Yau; J. Med. Chem. 1970, 13, 93.

(105) T. Fujita y T. Ban; J. Med. Chem. 1971, 14, 148.

(106) P. N. Craig; Advan Chem. Series 1972, 114, 115.

(107) A. Cammarata; J. Med. Chem. 1972, 15, 573.

(108) C. Hansch, "Structure-Activity Relationships", Vol. I, C. J. Caballito Ed., Int. Encycl. Pharmacol. Ther., Pergamon Press, 1973, pág. 146.

(109) T. Ban y T. Fujita; J. Med. Chem. 1969, 12(3), 353-56.

(110) A. Cammarata; Annu. Rep. Med. Chem. 1970 (Pub. 1971), 245-53.

(111) A. Cammarata y T. M. Bustard; J. Med. Chem. 1974, 17(9), 981-85.

- (112) H. Pacheco, "Pharmacologie moléculaire", Presses Universitaires de France, 1973.
- (113) J. Kopěcky, K. Boček y D. Valachová; Nature (London) 1965, 207, 981.
- (114) J. Kopěcky y K. Boček; Experientia 1967, 23, 125.
- (115) J. A. Singer y W. P. Purcell; J. Med. Chem. 1967, 10, 1000.
- (116) H. Kubinyi y O-H. Kehrhahn; J. Med. Chem. 1976, 19(5), 578-86.
- (117) H. Kubinyi; J. Med. Chem. 1976, 19(5), 587-600.
- (118) Sixto Ríos, "Iniciación Estadística", 5<sup>a</sup> ed., Madrid 1971.
- (119) "Drug Design", Ed. E. Ariëns, Acad. Press, New-York, 1972, cap. II, sec. III-C.
- (120) E. L. Bauer, "Manual de estadística para químicos", Ed. Alhambra, col. Vertix, Madrid 1974.
- (121) John Wiley, "Progress in Physical Organic Chemistry", Vol. 2, Saul G. Cohen, Andrew Streitwieser y Robert W. Taft Ed, New-York, N. Y., 1964.
- (122) A. Bondi; Phys. Chem. 1964, 68(3), 441-51.
- (123) C. K. Ingold; J. Chem. Soc. 1930, 1032.

- (124) a) R. W. Taft, Jr.; J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 3100. b) *ibid.*, 1953, 75, 4231.
- (125) a) C. Hansch, S. H. Unger; J. Med. Chem. 1973, 16(11), 1217-22. b) Kenneth C. Chu; Anal. Chem. 1974, 46(9), 1181-87.
- (126) Victor D. Warner, Joseph D. Musto y Jayant N. Sane; J. Med. Chem. 1977, 20(1), 92-96.
- (127) C. Hansch, J. Y. Fukunaga y P. Y. C. Yow; J. Med. Chem. 1977, 20(1), 96-102.
- (128) P. P. Karpukhin y M. I. Rudkevich; Vestn. Khar'kov. Politekh. Inst. 1967, No. 23, 28-34.
- (129) H. Zollinger; Helv. Chim. Acta 1950, 33, 530-38.
- (130) A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", 3<sup>a</sup> ed., 1962.
- (131) J. M. Pérez Sobrino, Memoria de Licenciatura; sin publicar.
- (132) J. Cason, A. Weiss y S. A. Monti; J. Org. Chem. 1968, 33(9), 3404-08.